

VALOR PRONÓSTICO DEL ANÁLISIS SEMICUANTITATIVO  
DEL GRADO DE FIJACIÓN DE LA  
2- $^{18}\text{F}$ FLUORO-2-DEOXI-D-GLUCOSA  
MEDIANTE TOMOGRAFÍA POR EMISIÓN DE POSITRONES  
EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON LINFOMA

**ISABEL BORREGO DORADO**

Sevilla, octubre de 2015

TESIS DOCTORAL





VALOR PRONÓSTICO DEL ANÁLISIS SEMICUANTITATIVO  
DEL GRADO DE FIJACIÓN DE LA  
2- $^{18}\text{F}$ FLUORO-2-DEOXI-D-GLUCOSA  
MEDIANTE TOMOGRAFÍA POR EMISIÓN DE POSITRONES  
EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON LINFOMA

ISABEL BORREGO DORADO  
SEVILLA, OCTUBRE DE 2015

TESIS DOCTORAL



## **TESIS DOCTORAL**

---

**DEPARTAMENTO DE MICROBIOLOGÍA**

## **TÍTULO**

---

**Valor Pronóstico del Análisis Semicuantitativo  
del Grado de Fijación de la 2-[<sup>18</sup>F]Fluoro-2-Deoxi-D-Glucosa  
mediante Tomografía por Emisión de Positrones  
en Pacientes Pediátricos con Linfoma**

## **DOCTORANDA**

---

**Isabel Borrego Dorado**

## **DIRECTORES DE TESIS**

---

**Dra. Catalina Márquez Vega  
Dr. Ignacio Gómez de Terreros**





## Agradecimientos

---

Al Dr. Ricardo Vázquez Albertino, simplemente porque sin él no sería la profesional que soy. Por su capacidad de ilusionar y su generosidad. Por su paciencia en corregir mis errores. Por ser quien facilitó que la tomografía por emisión de positrones se implantara en el sistema público de salud de Andalucía.

A mis directores de tesis Catalina Márquez Vega e Ignacio Gómez de Terreros, y a Gema Ramírez Villar, que me han animado a iniciar esta andadura, ofreciéndome conocimientos y consejos valiosos en todo momento. Por su profesionalidad, compañerismo y su calidad humana para atender a los niños con cáncer.

Al Dr. José Ramón Rodríguez Rodríguez, al Dr. Alejandro Ramos Ruiz y al Dr. Manuel Gutiérrez de la Rasilla por sus enseñanzas durante mi residencia y por su apoyo cuando empecé a trabajar como adjunta. A Elisa Loza Arias por su dedicación como enfermera de la Unidad PET con un exquisito cuidado a los pacientes, así como por el cariño que siempre me ha mostrado. A todos y cada uno de los compañeros del Servicio de Medicina Nuclear del Hospital Universitario Virgen del Rocío por su apoyo inestimable y su trabajo incansable de cada día.

A todo el Servicio de Oncología Pediátrica del Hospital Universitario Virgen del Rocío por la labor tan encomiable que hacen con los pacientes pediátricos oncológicos.

A todo el equipo de trabajo PET del Dr. José Luis Carreras Delgado y a todo el Servicio de Medicina Nuclear de la Clínica de Navarra de Pamplona, por sus enseñanzas y por hacérmelo fácil.

A los niños con cáncer y sus familias que continuamente nos dan una lección de coraje y humanidad.

Y a todas aquellas personas anónimas sin cuya ayuda y apoyo este trabajo no hubiera sido posible.





A mis padres: Isabel y Rafael

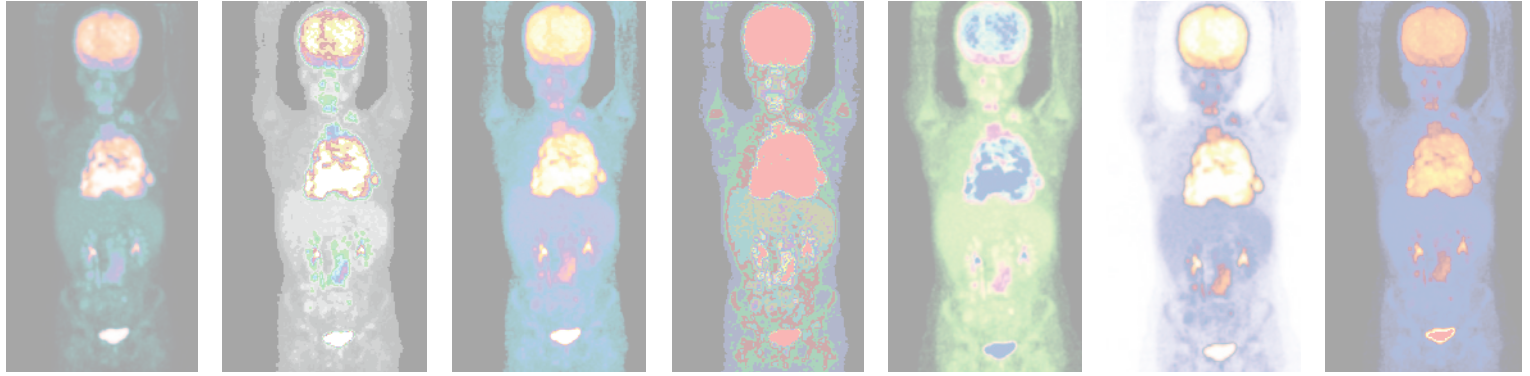
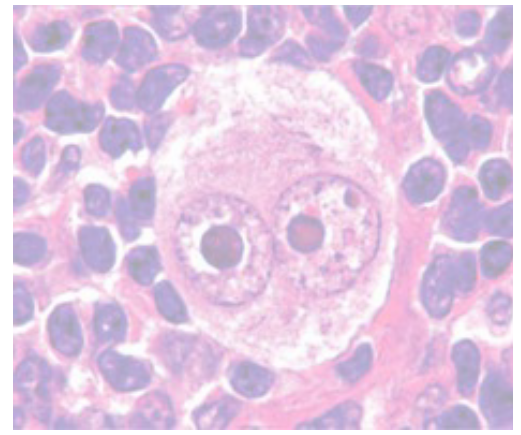
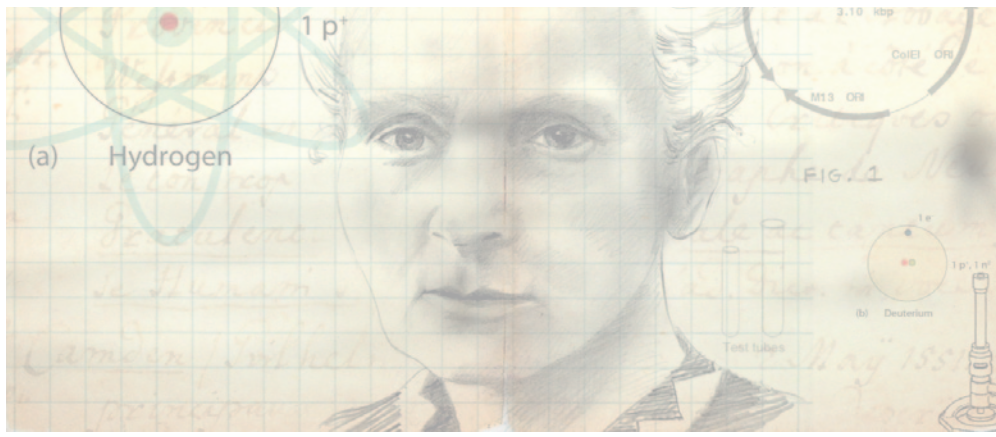
A mis hermanos y sobrinos: Loli, Rafael, David, Susi, Juan Carlos, Rafa y María  
Isabel

A Ricardo,  
por compartir mis ilusiones y darme todo su apoyo.

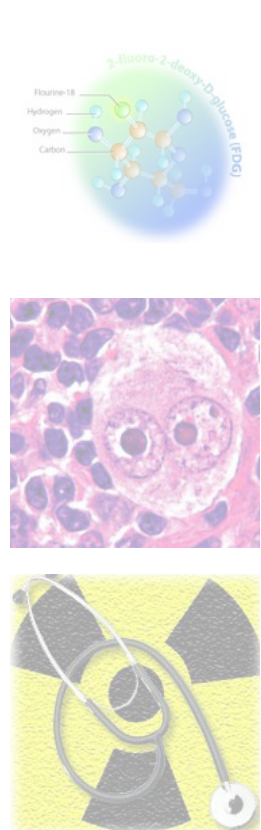
A los niños con cáncer.

Con todo mi cariño.





# ÍNDICES







# ÍNDICE GENERAL

<b>I. INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>33</b>
<b>1. ANTECEDENTES DEL LINFOMA .....</b>	<b>35</b>
<b>2. EPIDEMIOLOGÍA DEL LINFOMA PEDIÁTRICO .....</b>	<b>40</b>
2.1. EPIDEMIOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD DE HODGKIN.....	42
2.2. EPIDEMIOLOGÍA DEL LINFOMA NO HODGKIN .....	43
<b>3. ETIOPATOGENIA DEL LINFOMA PEDIÁTRICO .....</b>	<b>44</b>
3.1. ETIOPATOGENIA DE LA ENFERMEDAD DE HODGKIN .....	44
3.2. ETIOPATOGENIA DEL LINFOMA NO HODGKIN .....	44
<b>4. HISTOLOGÍA DEL LINFOMA PEDIÁTRICO .....</b>	<b>46</b>
4.1. HISTOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD DE HODGKIN .....	46
4.1.1. Enfermedad de Hodgkin Predominio Linfocítico Nodular .....	48
4.1.2. Enfermedad de Hodgkin Clásica .....	49
4.1.2.1. Enfermedad de Hodgkin Esclerosis Nodular .....	49
4.1.2.2. Enfermedad de Hodgkin Celularidad Mixta.....	49
4.1.2.3. Enfermedad de Hodgkin Predominio Linfocítico .....	50
4.1.2.4. Enfermedad de Hodgkin Depleción Linfocítica .....	50
4.2. HISTOLOGÍA DEL LINFOMA NO HODGKIN .....	52
4.2.1. Linfoma No Hodgkin tipo Burkitt.....	56
4.2.1.1. Linfoma tipo Burkitt Endémico .....	57
4.2.1.2. Linfoma tipo Burkitt Esporádico .....	58
4.2.1.3. Linfoma tipo Burkitt asociado a Inmunodeficiencias .....	58
4.2.2. Linfoma No Hodgkin Difuso de Células Grandes B.....	59
4.2.3. Linfoma No Hodgkin Linfoblástico .....	60
4.2.4. Linfoma No Hodgkin Anaplásico de Células Grandes.....	62
<b>5. CLÍNICA DEL LINFOMA PEDIÁTRICO .....</b>	<b>63</b>
5.1. CLÍNICA DE LA ENFERMEDAD DE HODGKIN .....	63
5.2. CLÍNICA DEL LINFOMA NO HODGKIN.....	65
5.2.1. Linfoma tipo Burkitt .....	65
5.2.2. Linfoma Difuso de Células Grandes B .....	66
5.2.3. Linfoma de Células Grandes B Mediastínico Primario .....	66
5.2.4. Linfoma Linfoblástico.....	66
5.2.5. Linfoma Anaplásico de Células Grandes.....	67
<b>6. DIAGNÓSTICO DEL LINFOMA PEDIÁTRICO .....</b>	<b>68</b>
6.1. DIAGNÓSTICO DE LA ENFERMEDAD DE HODGKIN.....	68
6.2. DIAGNÓSTICO DEL LINFOMA NO HODGKIN.....	70

<b>7. ESTADIFICACIÓN DEL LINFOMA PEDIÁTRICO .....</b>	<b>71</b>
7.1. ESTADIFICACIÓN DE LA ENFERMEDAD DE HODGKIN .....	71
7.2. ESTADIFICACIÓN DEL LINFOMA NO HODGKIN .....	72
<b>8. PRONÓSTICO DEL LINFOMA PEDIÁTRICO .....</b>	<b>74</b>
8.1. PRONÓSTICO DE LA ENFERMEDAD DE HODGKIN .....	74
8.1.1. Categorización Pronóstica .....	75
8.2. PRONÓSTICO DEL LINFOMA NO HODGKIN .....	76
<b>9. TRATAMIENTO DEL LINFOMA PEDIÁTRICO .....</b>	<b>77</b>
9.1. TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE HODGKIN .....	77
9.1.1. Pacientes de Bajo Riesgo.....	77
9.1.2. Pacientes de Riesgo Intermedio o Alto Riesgo.....	79
9.2. TRATAMIENTO DEL LINFOMA NO HODGKIN .....	81
9.2.1. Linfoma tipo Burkitt, Linfoma Difuso de Células Grandes B y otros Linfomas B No Linfoblásticos .....	82
9.2.2. Linfoma No Hodgkin Linfoblástico .....	82
9.2.3. Linfoma No Hodgkin Anaplásicos de Células Grandes.....	83
<b>10. EFECTOS SECUNDARIOS TARDÍOS .....</b>	<b>84</b>
<b>11. LA TOMOGRAFÍA POR EMISIÓN DE POSITRONES (PET) .....</b>	<b>86</b>
11.1. ASPECTOS HISTÓRICOS Y GENERALES .....	86
11.2. RADIOFÁRMACOS EMISORES DE POSITRONES .....	94
11.2.1. Principios Físicos .....	94
11.2.2. Producción de Radiofármacos PET: Unidad Radiofarmacia PET .....	96
11.2.3. Radiofármacos Emisores de Positrones .....	100
11.2.3.1. Aspectos Generales de los Radiofármacos PET .....	100
11.2.3.2. 2-[ <sup>18</sup> F]Fluoro-2-Deoxi-D-Glucosa: <sup>18</sup> FDG .....	104
11.3. TOMÓGRAFOS POR EMISIÓN DE POSITRONES: PET Y PET/TAC .....	120
11.4. ANÁLISIS DE LAS IMÁGENES PET- <sup>18</sup> FDG .....	125
11.4.1. Análisis Cualitativo .....	126
11.4.2. Análisis Semicuantitativo .....	126
11.4.3. Evaluación de la Respuesta al Tratamiento .....	128
11.5. INDICACIONES DE LA PET- <sup>18</sup> FDG EN ONCOLOGÍA.....	129
<b>12. LA PET-<sup>18</sup>FDG EN EL LINFOMA PEDIÁTRICO: LO RELEVANTE .....</b>	<b>133</b>



<b>II. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS .....</b>	<b>137</b>
<b>1. HIPÓTESIS.....</b>	<b>139</b>
1.1. HIPÓTESIS PRINCIPAL.....	139
1.2. HIPÓTESIS SECUNDARIAS .....	139
<b>2. OBJETIVOS .....</b>	<b>140</b>
2.1. OBJETIVO PRINCIPAL .....	140
2.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS .....	140
<b>III. MATERIAL Y MÉTODOS.....</b>	<b>141</b>
<b>1. METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN.....</b>	<b>143</b>
1.1. DISEÑO.....	143
1.2. ÁMBITO .....	143
1.2.1. Geográfico .....	143
1.2.2. Temporal .....	143
1.3. POBLACIÓN DE ESTUDIO .....	144
1.3.1. Criterios de Inclusión .....	144
1.3.2. Criterios de Exclusión.....	144
1.4. MUESTREO .....	145
1.5. PROTOCOLO DE ESTUDIO .....	145
1.5.1. Flujo de Pacientes .....	145
1.5.2. Procedimiento de Diagnóstico Convencional.....	145
1.6. ASPECTOS TÉCNICOS.....	149
1.6.3. Tomografía de Emisión de Positrones.....	149
1.6.3.1. Instrumentación.....	149
1.6.3.2. Recogida de la Información .....	149
1.6.3.3. Protocolo de la PET- <sup>18</sup> FDG en Niños .....	150
<b>2. FUENTES DE INFORMACIÓN.....</b>	<b>154</b>
2.1. DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES.....	154
2.1.1. Variables Independientes.....	154
2.1.2. Variables de Resultado: Criterios de Certeza .....	156
<b>3. ANÁLISIS DE LOS DATOS .....</b>	<b>157</b>
3.1. ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA.....	157
3.2. COMPARACIÓN DE POBLACIONES .....	159
3.3. ANÁLISIS DE LA VALIDEZ DIAGNÓSTICA .....	159

<b>IV. RESULTADOS.....</b>	<b>161</b>
<b>1. ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO .....</b>	<b>163</b>
1.1. SEXO.....	164
1.2. EDAD .....	165
1.3. PROCEDENCIA.....	168
<b>2. ANTECEDENTES CLÍNICOS.....</b>	<b>170</b>
2.1. ANTECEDENTES FAMILIARES .....	170
2.2. ANTECEDENTES PATOLÓGICOS .....	170
<b>3. HISTOLOGÍA .....</b>	<b>171</b>
3.1. ENFERMEDAD DE HODGKIN: SUBTIPOS HISTOLÓGICOS .....	172
3.2. LINFOMA NO HODGKIN: SUBTIPOS HISTOLÓGICOS.....	172
3.2.1. LNH B/T.....	173
<b>4. ESTADIFICACIÓN.....</b>	<b>174</b>
4.1. CLASIFICACIÓN POR ESTADIOS.....	174
4.2. PRESENCIA DE SÍNTOMAS B .....	175
4.3. AFECTACIÓN ESPLÉNICA (S).....	176
4.4. AFECTACIÓN BULKY .....	177
<b>5. LOCALIZACIÓN.....</b>	<b>179</b>
<b>6. GRUPOS PRONÓSTICOS.....</b>	<b>181</b>
<b>7. RESPUESTA AL TRATAMIENTO .....</b>	<b>184</b>
<b>8. EVOLUCIÓN .....</b>	<b>185</b>
8.1. RECURRENCIA.....	185
8.2. MORTALIDAD .....	186
<b>9. COMPLICACIONES AL TRATAMIENTO .....</b>	<b>193</b>
<b>10. OTRAS PATOLOGÍAS EN LA EVOLUCIÓN .....</b>	<b>194</b>
<b>11. RESULTADOS DE LA PET-<sup>18</sup>FDG.....</b>	<b>195</b>
11.1. PET- <sup>18</sup> FDG EN LA ESTADIFICACIÓN INICIAL .....	195
11.1.1. Eficacia Diagnóstica de la PET- <sup>18</sup> FDG Inicial.....	198
11.1.1.1. Análisis por Regiones.....	198
11.1.1.2. Análisis por Paciente.....	207
11.1.2. Impacto Clínico de la PET- <sup>18</sup> FDG de Estadificación Inicial .....	210
11.1.3. Valor Pronóstico de la PET- <sup>18</sup> FDG Inicial .....	214
11.1.3.1. Valores del SUV máximo en la PET- <sup>18</sup> FDG Inicial .....	214
11.1.3.2 . SUV máximo: Tomógrafos PET .....	214

11.1.3.3. SUV máximo: Localización .....	216
11.1.3.4. SUV máximo: Sexo.....	218
11.1.3.5. SUV máximo: Edad.....	219
11.1.3.6. SUV máximo: Histología .....	219
11.1.3.7. SUV máximo: Estadios .....	222
11.1.3.8. SUV máximo: Presencia Síntomas B .....	224
11.1.3.9. SUV máximo: Grupos Pronósticos.....	225
11.1.3.10. SUV máximo: Masa <i>Bulky</i> .....	227
11.1.3.11. SUV máximo: Afectación Esplénica .....	228
11.1.3.12. SUV máximo: Mortalidad.....	229
11.1.3.13. SUV máximo: Enfermedad Refractaria o Recurrente.....	230
11.1.3.14. SUV máximo: Ki-67 .....	231
11.1.3.15. SUV máximo: CD30 .....	234
11.1.3.16. SUV máximo: CD20 .....	235
11.1.3.17. SUV máximo: Presentación Clínica.....	236
<b>11.2. PET-<sup>18</sup>FDG EN LA EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO</b>	
<b>QUIMIOTERÁPICO DE PRIMERA LÍNEA .....</b>	<b>244</b>
11.2.1. Monitorización de la Respuesta Intermedia .....	244
11.2.1.1. Eficacia Diagnóstica de la PET- <sup>18</sup> FDG Intermedia.....	246
11.2.1.2.-Impacto Clínico de la PET- <sup>18</sup> FDG Intermedia.....	250
11.2.1.3. Valor Pronóstico de la PET- <sup>18</sup> FDG Intermedia.....	250
11.2.2. Evaluación de la Respuesta Final.....	254
11.2.2.1. Eficacia Diagnóstica de la PET- <sup>18</sup> FDG Final.....	256
11.2.2.2. Impacto Clínico de la PET- <sup>18</sup> FDG Final.....	259
11.2.2.3. Valor Pronóstico de la PET- <sup>18</sup> FDG Final.....	259
<b>11.3. PET-<sup>18</sup>FDG ANTE SOSPECHA DE RECURRENCIA .....</b>	<b>264</b>
11.3.1. Eficacia Diagnóstica de la PET- <sup>18</sup> FDG Recurrencia .....	265
11.3.2. Impacto Clínico de la PET- <sup>18</sup> FDG Recurrencia.....	267
11.3.3. Valor Pronóstico de la PET- <sup>18</sup> FDG Recurrencia.....	268
<b>V. DISCUSIÓN .....</b>	<b>271</b>
<b>1. ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS Y CLÍNICOS DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO .</b>	<b>273</b>
<b>1.1. CONSIDERACIONES GENERALES .....</b>	<b>273</b>
1.1.1. Incidencia .....	273
1.1.2. Sexo.....	273
1.1.3. Edad .....	274
<b>1.2. TIPIFICACIÓN HISTOLÓGICA .....</b>	<b>274</b>
1.2.1. Subtipos Histológicos de la Enfermedad de Hodgkin.....	274
1.2.2. Subtipos Histológicos del Linfoma No Hodgkin .....	275
<b>1.3. MANIFESTACIONES CLÍNICAS .....</b>	<b>276</b>
<b>1.4. EVOLUCIÓN .....</b>	<b>276</b>
1.4.1. Enfermedad de Hodgkin .....	276
1.4.2. Linfoma No Hodgkin.....	278

<b>2. DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS .....</b>	<b>279</b>
2.1. ANÁLISIS DE LA VALIDEZ DIAGNÓSTICA.....	279
2.1.1. Estadificación Inicial .....	279
2.1.1.1. Impacto Clínico en la Estadificación Inicial .....	284
2.1.2. Evaluación de la Respuesta al Tratamiento Quimioterápico de Primera Línea.....	287
2.1.2.1. Evaluación de la Respuesta Intermedia.....	287
2.1.2.2. Evaluación de la Respuesta Final .....	289
2.1.3. Diagnóstico de la Recurrencia .....	291
2.2. LIMITACIONES DEL ANÁLISIS DE LA VALIDEZ DIAGNÓSTICA.....	292
2.3. ANÁLISIS DEL VALOR PRONÓSTICO .....	296
2.3.1. Estadificación Inicial .....	297
2.3.2. Evaluación de la Respuesta al Tratamiento Quimioterápico de Primera Línea .....	300
2.3.2.1. Evaluación de la Respuesta Intermedia .....	300
2.3.2.2. Evaluación de la Respuesta Final .....	308
2.3.3. Diagnóstico de la Recurrencia .....	311
2.4. LIMITACIONES SOBRE EL VALOR PRONÓSTICO.....	312
 <b>VI. CONCLUSIONES .....</b>	 <b>313</b>
 <b>VII. BIBLIOGRAFÍA .....</b>	 <b>319</b>

## ÍNDICE DE TABLAS

<b>Tabla 1.</b>	Distribución por Grupo Diagnóstico y Edad de los Casos Registrados en España por Grupo Diagnóstico, en Niños de 0-14 años, 1980-2010.....	41
<b>Tabla 2.</b>	Clasificación de la Organización Mundial de la Salud para las Neoplasias Linfoides (No Hodgkin) con las Modificaciones de 2008.....	53
<b>Tabla 3.</b>	Características Biológicas de los LNH más frecuentes en la Edad Pediátrica .....	55
<b>Tabla 4.</b>	Afectación Tumoral y Sintomatología B. Revisión Pacientes incluidos en Protocolos SEHOP...	63
<b>Tabla 5.</b>	Resumen de las Pruebas necesarias al Diagnóstico .....	69
<b>Tabla 6.</b>	Clasificación de Ann Arbor con las Modificaciones de Cotswolds.....	71
<b>Tabla 7.</b>	Clasificación del Grado de Extensión de Murphy.....	73
<b>Tabla 8.</b>	Epidemiología de la Enfermedad de Hodgkin según Edad.....	75
<b>Tabla 9.</b>	Propiedades Físicas de los Isótopos Emisores de Positrones de Vida Corta utilizados comúnmente en la Práctica Clínica de la Radioquímica PET .....	95
<b>Tabla 10.</b>	Reacciones Nucleares para la Producción de los Cuatro Principales Radionúclidos PET.....	96
<b>Tabla 11.</b>	Radiofármacos marcados con Isótopos Emisores de Positrones y sus Aplicaciones Clínicas...	103
<b>Tabla 12.</b>	Características funcionales de los GLUTS y SGLT .....	108
<b>Tabla 13.</b>	Factores que Influyen en la Captación Celular de <sup>18</sup> FDG en los Tumores.....	116
<b>Tabla 14.</b>	Dosimetría de la <sup>18</sup> FDG.....	118
<b>Tabla 15.</b>	Dosis Efectiva en Pediatría para distintos Radiofármacos .....	119
<b>Tabla 16.</b>	Dosimetría por la TC según Edad (mGy).....	119
<b>Tabla 17.</b>	Principales Características Físicas de los Cristales de Centelleo PET.....	122
<b>Tabla 18.</b>	Controles de Calidad del Tomógrafo PET/TAC .....	125
<b>Tabla 19.</b>	Factores que Influyen en la Medición del Valor del SUV .....	127
<b>Tabla 20.</b>	Indicaciones PET Autorizadas por el Servicio Andaluz de Salud, 2001 y 2004.....	132
<b>Tabla 21.</b>	Variables y Análisis Estadístico.....	158
<b>Tabla 22.</b>	Características Epidemiológicas y Clínico-Patológicas de la Población.....	163
<b>Tabla 23.</b>	Valores Cuantitativos de los datos de Edad según Tipo Histológico del Linfoma .....	166
<b>Tabla 24.</b>	Antecedentes Familiares Oncológicos.....	170
<b>Tabla 25.</b>	Antecedentes Patológicos .....	170
<b>Tabla 26.</b>	Linfoma No Hodgkin: Distribución Células B/T.....	173
<b>Tabla 27.</b>	Subtipos Histológicos según Estadio .....	175
<b>Tabla 28.</b>	Distribución de los Síntomas B según Estadio .....	175
<b>Tabla 29.</b>	Distribución de la Afectación Linfomatosa Esplénica por Estadios en la Enfermedad de Hodgkin.....	176
<b>Tabla 30.</b>	Enfermedad de Hodgkin: Distribución de la Afectación Linfomatosa Esplénica según Subtipo Histológico .....	177
<b>Tabla 31.</b>	Distribución de la presencia de Masa Bulky por Estadios.....	177
<b>Tabla 32.</b>	Enfermedad de Hodgkin: Distribución de la presencia de Masa Bulky por Subtipos Histológicos.....	177
<b>Tabla 33.</b>	Población Total: Clasificación por Estadios según Tipo Histológico .....	178
<b>Tabla 34.</b>	Localización Predominante al Diagnóstico.....	179
<b>Tabla 35.</b>	Distribución de la Localización Predominante por Subtipo Histológico y Estadio .....	180
<b>Tabla 36.</b>	Distribución de los Grupos Pronósticos según el Estadio.....	181
<b>Tabla 37.</b>	Distribución de los Grupos Pronósticos según Subtipo Histológico y Estadio.....	183

<b>Tabla 38.</b>	Características de los Pacientes Refractarios al Tratamiento .....	184
<b>Tabla 39.</b>	Características de los Pacientes que presentaron Recurrencia Linfomatosa .....	185
<b>Tabla 40.</b>	Características, Evolución y Supervivencia Global de los Pacientes Refractarios al Tratamiento. ....	192
<b>Tabla 41.</b>	Complicaciones en la Evolución de los Pacientes .....	193
<b>Tabla 42.</b>	Nuevas Patologías Diagnosticadas .....	194
<b>Tabla 43.</b>	Características de los Pacientes con PET-Inicial .....	195
<b>Tabla 44.</b>	Localización Predominante en los Pacientes con PET-Inicial.....	196
<b>Tabla 45.</b>	Frecuencia de los Síntomas Clínicos en los Pacientes con PET-Inicial .....	197
<b>Tabla 46.</b>	Síntomas Clínicos y Tipos Histológicos en los Pacientes con PET-Inicial.....	197
<b>Tabla 47.</b>	Distribución de la presencia de Síntomas B según Estadio en los Pacientes con PET-Inicial.....	198
<b>Tabla 48.</b>	Distribución por Regiones de la Concordancia entre los Hallazgos de la PET-Inicial y los MDC-Iniciales.....	199
<b>Tabla 49.</b>	Análisis por Regiones: Eficacia Diagnóstica de la PET- <sup>18</sup> FDG en la Estadificación Inicial.....	200
<b>Tabla 50.</b>	Análisis por Regiones: Eficacia Diagnóstica de los MDC en la Estadificación Inicial .....	201
<b>Tabla 51.</b>	Análisis por Regiones: Resultados de la Eficacia Diagnóstica de la PET- <sup>18</sup> FDG en la Estadificación Inicial .....	201
<b>Tabla 52.</b>	Análisis por Regiones: Resultados de la Eficacia Diagnóstica de los MDC en la Estadificación Inicial .....	201
<b>Tabla 53.</b>	Falsos Positivos en la PET-Inicial y los MDC-Iniciales .....	202
<b>Tabla 54.</b>	Falsos Negativos en la PET-Inicial y los MDC-Iniciales .....	204
<b>Tabla 55.</b>	Afectación Nodal en los Pacientes con PET-Inicial .....	207
<b>Tabla 56.</b>	Afectación Extranodal en los Pacientes con PET-Inicial .....	208
<b>Tabla 57.</b>	Localización de los Hallazgos en los 3 Pacientes con Discordancias tanto en la PET-Inicial como en los MDC-Iniciales.....	209
<b>Tabla 58.</b>	Concordancia entre los estadios de la PET-inicial y los MDC-inicial con el Estadio Clínico Final .	210
<b>Tabla 59.</b>	Descripción del Impacto Clínico de la PET-Inicial .....	212
<b>Tabla 60.</b>	Modificación de la Estrategia Diagnóstico-Terapéutica inducida por la PET-Inicial.....	213
<b>Tabla 61.</b>	PET-inicial: Características de los Pacientes Fallecidos .....	213
<b>Tabla 62.</b>	Características de los Pacientes que presentaron Recurrencia de la Enfermedad .....	214
<b>Tabla 63.</b>	PET-Inicial: Valores del SUV Máximo .....	214
<b>Tabla 64.</b>	Valores del SUV Máximo en función del Tipo de Tomógrafo PET.....	215
<b>Tabla 65.</b>	Distribución de los Valores del SUV Máximo de la PET-Inicial.....	215
<b>Tabla 66.</b>	Localización del SUV Máximo en la PET-Inicial .....	216
<b>Tabla 67.</b>	Valores y Localización del SUV Máximo en Regiones Nodales.....	217
<b>Tabla 68.</b>	Valores y Localización del SUV Máximo en Regiones Extranodales.....	218
<b>Tabla 69.</b>	Prueba de Muestras Independientes .....	220
<b>Tabla 70.</b>	PET-Inicial: Valores del SUV Máximo según Subtipo Histológico.....	220
<b>Tabla 71.</b>	PET-Inicial: Distribución por Tipo Histológico en función del Umbral del Valor del SUV Máximo de 4 .....	221
<b>Tabla 72.</b>	PET-Inicial: Distribución por Subtipos Histológicos en función del Umbral del Valor del SUV Máximo de 4.....	221
<b>Tabla 73.</b>	PET-Inicial: Valores del SUV Máximo según Tipo Histológico y Estadio .....	223
<b>Tabla 74.</b>	PET-Inicial: Distribución por Tipo Histológico y Estadio en función del Umbral del Valor del SUV Máximo de 4.....	224

<b>Tabla 75.</b>	PET-Inicial: Distribución por presencia de síntomas B en función del Umbral del Valor del SUV Máximo de 4.....	225
<b>Tabla 76.</b>	PET-Inicial: Valores del SUV Máximo según Tipo Histológico y Grupos Pronósticos .....	226
<b>Tabla 77.</b>	PET-Inicial: Distribución por Grupos Pronósticos en función del Umbral del Valor del SUV Máximo de 4 .....	226
<b>Tabla 78.</b>	PET-Inicial Enfermedad de Hodgkin: Distribución por la presencia de Masa Bulky en función del Umbral del Valor del SUV Máximo de 4.....	227
<b>Tabla 79.</b>	PET-Inicial: Distribución por la presencia de Afectación Linfomatosa Esplénica en función del Umbral del Valor del SUV Máximo de 4.....	228
<b>Tabla 80.</b>	PET-Inicial: Valores del SUV Máximo en función de la Mortalidad .....	229
<b>Tabla 81.</b>	PET-Inicial: Distribución por mortalidad en función del Umbral del Valor del SUV Máximo de 4 .....	230
<b>Tabla 82.</b>	PET-Inicial: Valores de SUV Máximo según Evolución Clínica .....	230
<b>Tabla 83.</b>	PET-Inicial: Distribución por la Evolución Clínica en función del Umbral del Valor del SUV Máximo de 4 .....	230
<b>Tabla 84.</b>	PET-Inicial: Valores de SUV Máximo en función de la Respuesta a la Primera Línea de Tratamiento Quimioterápico .....	231
<b>Tabla 85.</b>	PET-Inicial: Distribución por la Respuesta al Tratamiento de Primera Línea en función del Umbral del Valor del SUV Máximo de 4.....	231
<b>Tabla 86.</b>	PET-Inicial: Valores del SUV Máximo y de Ki-67 .....	233
<b>Tabla 87.</b>	PET-Inicial: Distribución por CD30 en función del Umbral del Valor del SUV Máximo de 4 .....	235
<b>Tabla 88.</b>	PET-Inicial: Distribución por CD20 en función del Umbral del Valor del SUV Máximo de 4 .....	236
<b>Tabla 89.</b>	PET-Inicial: Distribución por la presencia de Organo-megalias en función del Umbral del Valor del SUV Máximo de 4 .....	237
<b>Tabla 90.</b>	PET-Inicial: Distribución por la presencia de Fiebre en función del Umbral del Valor del SUV Máximo de 4 .....	237
<b>Tabla 91.</b>	PET-Inicial: Distribución por la presencia de Astenia en función del Umbral del Valor del SUV Máximo de 4 .....	238
<b>Tabla 92.</b>	PET-Inicial: Distribución por la presencia de Anorexia en función del Umbral del Valor del SUV Máximo de 4 .....	239
<b>Tabla 93.</b>	PET-Inicial: Distribución por la presencia de Pérdida de Peso en función del Umbral del Valor del SUV Máximo de 4 .....	240
<b>Tabla 94.</b>	PET-Inicial: Distribución por la presencia de Dolor en función del Umbral del Valor del SUV Máximo de 4 .....	241
<b>Tabla 95.</b>	PET-Inicial: Distribución por la presencia de Sudoración en función del Umbral del Valor del SUV Máximo de 4 .....	242
<b>Tabla 96.</b>	Correlación entre los Parámetros Analíticos y el Valor del SUV Máximo (I).....	243
<b>Tabla 97.</b>	Correlación entre los Parámetros Analíticos y el Valor del SUV Máximo (II).....	243
<b>Tabla 98.</b>	Tipo de Tratamiento Administrado Previo a la PET-Intermedia .....	244
<b>Tabla 99.</b>	PET-Intermedia: Características y Evolución de los Pacientes.....	245
<b>Tabla 100.</b>	PET-Intermedia: Descripción de los Hallazgos Metabólicos .....	246
<b>Tabla 101.</b>	Eficacia Diagnóstica de la PET- <sup>18</sup> FDG Intermedia .....	248
<b>Tabla 102.</b>	Resultados de la Eficacia Diagnóstica de la PET- <sup>18</sup> FDG Intermedia .....	248
<b>Tabla 103.</b>	Eficacia Diagnóstica de la TC-Intermedia.....	249
<b>Tabla 104.</b>	Resultados de la Eficacia Diagnóstica de la TC-Intermedia .....	249

<b>Tabla 105.</b>	PET-Intermedia: Descripción del Impacto Clínico .....	250
<b>Tabla 106.</b>	PET-Intermedia: Descripción de la Evolución Clínica .....	251
<b>Tabla 107.</b>	PET-intermedia: Valor Pronóstico.....	251
<b>Tabla 108.</b>	PET-intermedia: Mortalidad.....	251
<b>Tabla 109.</b>	PET-intermedia: Supervivencia.....	252
<b>Tabla 110.</b>	PET-Intermedia. Enfermedad de Hodgkin: Supervivencia .....	252
<b>Tabla 111.</b>	PET-Intermedia. Linfoma No Hodgkin: Supervivencia .....	253
<b>Tabla 112.</b>	Tipo de Tratamiento Quimioterápico de Primera Línea .....	254
<b>Tabla 113.</b>	PET-Final: Características y Evolución Clínica .....	255
<b>Tabla 114.</b>	PET-Final: Descripción de los Hallazgos Metabólicos .....	256
<b>Tabla 115.</b>	Eficacia Diagnóstica de la PET- <sup>18</sup> FDG-Final .....	257
<b>Tabla 116.</b>	Resultados de la Eficacia Diagnóstica de la PET- <sup>18</sup> FDG-Final.....	258
<b>Tabla 117.</b>	Eficacia Diagnóstica de la TC-Final .....	258
<b>Tabla 118.</b>	Resultados de la Eficacia Diagnóstica de la TC-Final.....	258
<b>Tabla 119.</b>	PET-final: Impacto Clínico .....	259
<b>Tabla 120.</b>	PET-Final: Descripción de la Evolución Clínica.....	260
<b>Tabla 121.</b>	PET-Final: Valor Pronóstico .....	260
<b>Tabla 122.</b>	PET-final: Mortalidad.....	260
<b>Tabla 123.</b>	PET-Final Negativa: Recaída/Mortalidad .....	261
<b>Tabla 124.</b>	PET-Final positiva: Descripción y Evolución Clínica .....	261
<b>Tabla 125.</b>	PET-Final: Supervivencia Global.....	261
<b>Tabla 126.</b>	PET-Final en la Enfermedad de Hodgkin: Supervivencia .....	262
<b>Tabla 127.</b>	PET-Final en el Linfoma No Hodgkin: Supervivencia .....	262
<b>Tabla 128.</b>	PET-Recurrencia: Características Clínico-Patológicas .....	264
<b>Tabla 129.</b>	PET-Recurrencia: Motivo Solicitud.....	264
<b>Tabla 130.</b>	Eficacia Diagnóstica de la PET- <sup>18</sup> FDG ante la Sospecha de Recurrencia.....	265
<b>Tabla 131.</b>	Resultados de la Eficacia Diagnóstica de la PET- <sup>18</sup> FDG ante la Sospecha de Recurrencia .....	265
<b>Tabla 132.</b>	Eficacia Diagnóstica de los MDC ante la sospecha de Recurrencia de Linfoma .....	266
<b>Tabla 133.</b>	Resultados de la Eficacia Diagnóstica de los MDC ante la sospecha de Recurrencia de Linfoma .....	266
<b>Tabla 134.</b>	PET-Recurrencia: Impacto Clínico .....	268
<b>Tabla 135.</b>	PET-Recurrencia: Descripción de la Evolución Clínica.....	268
<b>Tabla 136.</b>	PET-Recurrencia: Valor Pronóstico .....	269
<b>Tabla 137.</b>	PET-Recurrencia: Mortalidad .....	269
<b>Tabla 138.</b>	PET-Recurrencia: Supervivencia .....	269
<b>Tabla 139.</b>	PET-Recurrencia. Enfermedad de Hodgkin: Supervivencia .....	269
<b>Tabla 140.</b>	PET-Recurrencia. Linfoma No Hodgkin: Supervivencia .....	269
<b>Tabla 141.</b>	Resultados de Ensayos Clínicos del Grupo Cooperativo de Linfoma de Hodgkin Pediátrico. COG 2013: Enfermedad de Hodgkin.....	277
<b>Tabla 142.</b>	Actividad Administrada, Dosis de Radiación y Riesgo Relativo Adicional de la Gammagrafía Renal con <sup>99m</sup> Tc-MAG3 .....	295
<b>Tabla 143.</b>	Dosis de Radiación Estimada de un Fantoma Antropomórfico del TC de las Imágenes Híbridas PET/TAC y SPECT/TAC (mGy) .....	295



## ÍNDICE DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b>	Thomas Hodgkin (1798-1866). .....	35
<b>Figura 2.</b>	Aumento de volumen de uno o más grupos ganglionares cervicales en paciente con enfermedad de Hodgkin. ....	36
<b>Figura 3.</b>	Célula de Reed Sternberg. ....	37
<b>Figura 4.</b>	Enfermedad de Hodgkin. Célula de Reed Sternberg en el centro. ....	38
<b>Figura 5.</b>	Las células de Reed Sternberg y su variante mononuclear, la célula de Hodgkin, presentes en las formas clásicas de la enfermedad de Hodgkin. ....	38
<b>Figura 6.</b>	Célula L&H acompañada de infiltrado inflamatorio (linfocitos), en la enfermedad de Hodgkin predominio linfocítico nodular. ....	38
<b>Figura 7.</b>	Tipos de células de Reed Sternberg. ....	39
<b>Figura 8.</b>	Casos registrados en España por grupo diagnóstico, en niños de 0-14 años, 1980-2010. ....	40
<b>Figura 9.</b>	Distribución por sexo de los casos de linfoma registrados en España, en niños de 0-14 años, 1980-2010. ....	41
<b>Figura 10.</b>	Distribución de los casos de linfomas registrados en España por grupo de edad, en niños de 0-14 años, 1990-2010. ....	42
<b>Figura 11.</b>	Clasificación histológica de la enfermedad de Hodgkin, según la World Health Organization Classification of Neoplastic Diseases of the Haematopoietic and Lymphoid Tissues. ....	47
<b>Figura 12.</b>	Enfermedad de Hodgkin predominio linfocítico nodular. Las células de Hodgkin muestran expresión fuerte de CD20. ....	48
<b>Figura 13.</b>	Linfocitos de aspecto maduro junto con una célula de Hodgkin perteneciente a la enfermedad de Hodgkin de predominio linfocítico. ....	50
<b>Figura 14.</b>	Enfermedad de Hodgkin depleción linfocítica. ....	51
<b>Figura 15.</b>	Distribución comparativa de los distintos subtipos histológicos de la enfermedad de Hodgkin según grupos de edad. ....	51
<b>Figura 16.</b>	Distribución comparativa de los distintos subtipos histológicos del linfoma no Hodgkin en pacientes pediátricos. ....	54
<b>Figura 17.</b>	Denis Parsons Burkitt (1911-1993). ....	56
<b>Figura 18.</b>	Caso diagnosticado por Denis Burkitt como sarcoma que afectaba al maxilar izquierdo de niños africanos de 3 años. ....	56
<b>Figura 19.</b>	A.-Máscara de madera procedente de África Occidental, probablemente del pueblo Igbo (Nigeria), con un gran parecido con un niño con linfoma tipo Burkitt. No es habitual que las máscaras africanas describan una enfermedad o deformidad. B.-Un niño nigeriano de 11 años de edad con un tumor en el maxilar superior izquierdo. Tanto el joven como la máscara muestran la deformidad facial. ....	57
<b>Figura 20.</b>	Patrón en «cielo estrellado» del linfoma no Hodgkin tipo Burkitt. ....	59
<b>Figura 21.</b>	Linfoma no Hodgkin B de células grandes con esclerosis. ....	60
<b>Figura 22.</b>	Linfoma no Hodgkin linfoblástico. ....	61
<b>Figura 23.</b>	Linfoma no Hodgkin anaplásico de células grandes (CD30 +, ALK -). ....	62
<b>Figura 24.</b>	Toracocentesis. ....	70
<b>Figura 25.</b>	Muestra la extensión de la enfermedad según estadios de la Clasificación de Ann Arbor. ....	72
<b>Figura 26.</b>	A.-Wilhelm Conrad Röntgen (1845-1923) físico alemán que fue galardonado en 1901 con el primer Premio Nobel de Física por el descubrimiento de los rayos «X». B.-Imagen de la primera radiografía de Röntgen de la mano izquierda de su esposa Ana Bertha Ludwig. ....	86

- Figura 27.** A.-Henri Becquerel (1852-1908), físico francés descubridor de la radiactividad y galardonado con el Premio Nobel de Física del año 1903, en su laboratorio. B.-Imagen de una plancha fotográfica de Henri Becquerel, que fue expuesta a la radiación de una sal de uranio. Se ve claramente la sombra de la Cruz de Malta colocada entre la placa y la sal de uranio. .... 87
- Figura 28.** Maria Salomea Sklodowska-Curie, conocida habitualmente como Marie Curie (1867-1934), física, matemática y química polaca, nacionalizada francesa, junto con su marido el francés Pierre Curie (1859-1906), en su laboratorio de París. Fue la primera mujer en recibir un Premio Nobel (1903), la primera persona en recibir dos Premios Nobel en distintas especialidades, Física y Química (1911), y la primera mujer en ser profesora en la Universidad de París. .... 87
- Figura 29.** Irene Joliot Curie (1897-1956), la hija mayor de Marie y Pierre Curie, y su marido Jean Frédéric Joliot (1900-1958) consiguen el Premio Nobel de Química en 1935..... 88
- Figura 30.** A.-Aplicación de un contador de centelleo en una paciente. B.-Imagen de gammagrafía tiroidea que muestra aumento del tamaño de la glándula, que se extiende por debajo del esternón con zonas de mayor y menor función, mostrando un bocio endotorácico multinodular. .... 89
- Figura 31.** Paul Adrien Maurice Dirac (1902-1984) físico teórico británico que contribuyó de forma fundamental al desarrollo de la mecánica cuántica y la electrodinámica cuántica. .... 90
- Figura 32.** A.-Carl David Anderson (1905-1991) físico estadounidense, reconocido por su descubrimiento del positrón en 1932 y del muon en 1936, recibiendo junto a Victor Franz Hess el Premio Nobel de Física en 1936 por el descubrimiento del positrón. B.-Fotografía del primer positrón identificado por C.D. Anderson en una cámara de niebla. Una lámina de plomo de 6 mm separa la mitad superior de la cámara de la mitad inferior. El positrón debe haber venido de abajo ya que la parte superior de la pista se dobla con mayor fuerza en el campo magnético lo que indica una menor energía. .... 91
- Figura 33.** A.-Los Drs. Brownell (izquierda) y Aronow se muestran con el primer instrumento para la generación de imágenes clínicas con positrones (1953). B.-Exploración de coincidencia de un paciente que muestra recurrencia local en región parietal izquierda de un tumor del sistema nervioso central. .... 91
- Figura 34.** A.-Ernest Orlando Lawrence (1901-1958), físico estadounidense conocido por la invención, utilización y mejora del ciclotrón, y por su trabajo posterior en separación de isótopos de uranio en el Proyecto Manhattan. B.-M. Stanley Livingston y Ernest O. Lawrence en 1932 con el ciclotrón de 27 pulgadas (Lawrence Berkeley Laboratory). .... 92
- Figura 35.** Patente del acelerador de iones de Ernest O. Lawrence (1934). .... 93
- Figura 36.** Bases Físicas de la Tomografía por Emisión de Positrones. .... 94
- Figura 37.** Representación esquemática de la detección por coincidencia de los rayos gamma generados en la reacción de aniquilación de los positrones, así como la adquisición y procesamiento de las imágenes..... 95
- Figura 38.** A.-Cámara Caliente con detalle de las celdas calientes y manipulación por parte del personal (B) en la Unidad de Radiofarmacia del Centro Nacional de Aceleradores de Sevilla. .... 97
- Figura 39.** Módulo de Síntesis de  $^{18}\text{F}$ FDG de la Unidad de Radiofarmacia del Centro Nacional de Aceleradores de Sevilla. .... 97
- Figura 40.** Laboratorio de Control de Calidad de la Unidad de Radiofarmacia del Centro Nacional de Aceleradores de Sevilla. .... 98
- Figura 41.** Bases físicas de un ciclotrón acelerador de partículas. .... 99

<b>Figura 42.</b> Ciclotrón del Centro Nacional de Aceleradores de Sevilla, fabricado por la empresa IBA capaz de acelerar protones y deuterones hasta 18 y 9 MeV, respectivamente.....	99
<b>Figura 43.</b> El Dr. Abass Alavi realizando la primera exploración PET- <sup>18</sup> F-DG en 1976.....	104
<b>Figura 44.</b> Imágenes de la primera exploración tomográfica PET- <sup>18</sup> F-DG. ....	104
<b>Figura 45.</b> A.-Fórmula química y representación gráfica (B) de la molécula de <sup>18</sup> F-FDG.....	106
<b>Figura 46.</b> A.-Fórmula química lineal, (B, C) cíclica y (D) representación gráfica de la molécula de D-glucosa. ....	106
<b>Figura 47.</b> Bases fisiológicas de la FDG. ....	109
<b>Figura 48.</b> Biodistribución fisiológica de la <sup>18</sup> F-DG en el adulto. ....	112
<b>Figura 49.</b> Biodistribución fisiológica de la <sup>18</sup> F-DG en edad pediátrica. ....	113
<b>Figura 50.</b> Captación por proceso inflamatorio en hemitórax antero superior izquierdo donde se sitúa el porta-cath, en niño de 7 años con antecedentes de Enfermedad de Hodgkin.....	114
<b>Figura 51.</b> Bases fisiopatológicas de la FDG en las células tumorales malignas.....	117
<b>Figura 52.</b> Paciente adulto diagnosticado de LNH con captación patológica de <sup>18</sup> F-DG que muestra afectación linfática supra e infradiaphragmática así como esplenomegalia linfomatosa e infiltración difusa en médula ósea. ....	117
<b>Figura 53.</b> Captación patológica en conglomerado adenopático cervical derecho con infiltración tumoral por enfermedad de Hodgkin en niño de 7 años. ....	118
<b>Figura 54.</b> Formación de imágenes PET: Línea de Coincidencia.....	120
<b>Figura 55.</b> A.-Bloque detector de cristales de germanato de bismuto (BGO). B.-Los bloques se configuran formando el anillo de un tomógrafo PET ECAT-EXACT-HR+ (Siemens®). ....	121
<b>Figura 56.</b> Fuentes externas de <sup>68</sup> Ge en el interior del gantry de tomógrafo PET ECAT-EXACT-HR+ (Siemens®). ....	123
<b>Figura 57.</b> Primer tomógrafo PET implantado en el Sistema Sanitario Público Español (2001), instalado en el servicio de Medicina Nuclear del Hospital Virgen del Rocío de Sevilla. Modelo ECAT-EXACT-HR+ (Siemens®) con detectores de germanato de bismuto (BGO). ....	123
<b>Figura 58.</b> Inauguración del tomógrafo híbrido PET/TAC Biograph-16 (Siemens®) del Servicio de Medicina Nuclear del Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla en Julio de 2007..	124
<b>Figura 59.</b> Esquema de flujo de pacientes pediátricos con linfoma en el Hospital Universitario Virgen del Rocío. ....	148
<b>Figura 60.</b> Sala PET con sistema de sedación y carro de parada.....	151
<b>Figura 61.</b> Facultativo especialista en anestesia y enfermera de la PET atendiendo un paciente pediátrico que requiere sedación en la preparación de la exploración PET/TAC. ....	151
<b>Figura 62.</b> Criterios EORTC (1999) para la evaluación con PET- <sup>18</sup> F-DG de la respuesta al tratamiento de los tumores.....	153
<b>Figura 63.</b> Criterios Cheson (2007) para la evaluación con PET- <sup>18</sup> F-DG de la respuesta al tratamiento de los linfomas malignos. ....	153
<b>Figura 64.</b> Población total: Distribución por sexo. ....	164
<b>Figura 65.</b> Enfermedad de Hodgkin: Distribución por sexo.....	164
<b>Figura 66.</b> Linfoma no Hodgkin: Distribución por sexo. ....	165
<b>Figura 67.</b> Población total: Distribución por edad en años en el momento del diagnóstico. ....	165
<b>Figura 68.</b> Enfermedad de Hodgkin: Distribución por edad en años en el momento de diagnóstico. ....	166
<b>Figura 69.</b> Linfoma no Hodgkin: Distribución por edad en años en el momento de diagnóstico.....	166

<b>Figura 70.</b>	Población total: Distribución por sexo y edad en años en el momento del diagnóstico. ....	167
<b>Figura 71.</b>	Enfermedad de Hodgkin: Distribución por sexo y edad en años en el momento del diagnóstico. ....	167
<b>Figura 72.</b>	Linfoma no Hodgkin: Distribución por sexo y edad en años en el momento del diagnóstico... ..	168
<b>Figura 73.</b>	Procedencia geográfica de los pacientes incluidos en nuestra población. ....	168
<b>Figura 74.</b>	Distribución por procedencia geográfica. ....	169
<b>Figura 75.</b>	Mapa sanitario de Andalucía. ....	169
<b>Figura 76.</b>	Población total: Distribución según histología. ....	171
<b>Figura 77.</b>	Población total: Distribución según histología y edad.....	171
<b>Figura 78.</b>	Enfermedad de Hodgkin: Distribución según subtipo histológico. ....	172
<b>Figura 79.</b>	Enfermedad de Hodgkin: Distribución según edad y subtipo histológico. ....	172
<b>Figura 80.</b>	Linfoma no Hodgkin: Distribución según subtipo histológico.....	173
<b>Figura 81.</b>	Linfoma no Hodgkin: Distribución según edad y subtipo histológico. ....	173
<b>Figura 82.</b>	Población total: Distribución según estadios.....	174
<b>Figura 83.</b>	Distribución por Estadios. A: Enfermedad de Hodgkin. B: Linfoma no Hodgkin. ....	174
<b>Figura 84.</b>	Enfermedad de Hodgkin. Distribución por subtipos histológicos. A: con síntomas B: Enfermedad de Hodgkin sin síntomas. ....	176
<b>Figura 85.</b>	Distribución de la localización predominante de la enfermedad. A. Enfermedad de Hodgkin. B: Linfoma no Hodgkin. ....	179
<b>Figura 86.</b>	Población total: Distribución según grupos pronósticos.....	181
<b>Figura 87.</b>	Enfermedad de Hodgkin: Distribución según grupos pronósticos.....	182
<b>Figura 88.</b>	Linfoma no Hodgkin: Distribución según grupos pronósticos. ....	182
<b>Figura 89.</b>	Distribución según la respuesta de la enfermedad linfomatosa tras el tratamiento de primera línea. ....	184
<b>Figura 90.</b>	Tasa de recurrencia en los pacientes que consiguieron la remisión completa de la enfermedad linfomatosa tras la primera línea de tratamiento. ....	185
<b>Figura 91.</b>	Población total: Tasa de mortalidad.....	186
<b>Figura 92.</b>	Distribución según las causas de mortalidad. ....	186
<b>Figura 93.</b>	Distribución según sexo de los pacientes fallecidos.....	187
<b>Figura 94.</b>	Distribución según sexo y causa de mortalidad.....	187
<b>Figura 95.</b>	Distribución de la mortalidad en función del tipo histológico. ....	188
<b>Figura 96.</b>	Distribución según tipo histológico y causa de mortalidad. ....	188
<b>Figura 97.</b>	Enfermedad de Hodgkin: Tasa de mortalidad según subtipo histológico.....	189
<b>Figura 98.</b>	Linfoma no Hodgkin: Tasa de mortalidad según subtipo histológico.....	189
<b>Figura 99.</b>	Distribución de la mortalidad por enfermedad linfomatosa en cada grupo pronóstico.....	190
<b>Figura 100.</b>	Tasa de mortalidad por enfermedad linfomatosa según el grupo pronóstico.....	191
<b>Figura 101.</b>	Diagrama de evolución clínica.....	191
<b>Figura 102.</b>	Causas de mortalidad en los pacientes que presentaron recurrencia de la enfermedad. ....	192
<b>Figura 103.</b>	Paciente varón de 6 años diagnosticado de enfermedad de Hodgkin esclerosis nodular con afectación linfática cervical derecha. A: Los cortes transaxiales de la TC de tórax muestra una bolsa timo-pericárdica ocupada por una estructura de baja densidad que aunque puede corresponder con el timo, presenta un tamaño superior al que le corresponde a la edad del paciente. B: La imagen volumétrica de la PET- <sup>18</sup> F DG muestra la extensa afectación linfática cervical derecha (SUV máximo: 3), sin lesiones focales en el mediastino, con un estadio metabólico I bulky. El estadio clínico final fue estadio IA bulky grupo pronóstico 2. ....	203

- Figura 104.** Niña de 12 años en estudio por dolor abdominal difuso de 6 meses de duración que presenta reactantes de fase aguda elevados en la analítica. Ecografía abdominal: normal. Ante sospecha de enfermedad de Crohn se realiza gammagrafía con  $^{99m}\text{Tc}$ -hexametiltropilpropilamina oxima (HMPAO)-leucocitos sin hallazgos patológicos significativos. Endoscopia oral con biopsia: negativa. La paciente además refiere dolor lumbar que se asocia a leve cojera, dolor e impotencia funcional de cadera derecha. Ecografía abdominal y caderas: Signos de derrame articular en cadera derecha sin aspecto purulento. Aumento de tamaño y vascularización en riñón derecho a descartar tumoración. TC abdomen: compatible con pielonefritis aguda derecha con afectación inflamatoria del psoas ipsilateral, sin absceso. RMN abdomen: ligero aumento de tamaño del músculo psoas e iliaco derecho con realce de contraste y de aspecto inflamatorio flemonoso, sin abscesificación. Gammagrafía renal  $^{99m}\text{Tc}$ -ácido dimercaptosuccínico (DMSA): Discreta disminución del riñón derecho con respecto al izquierdo, sin otros hallazgos significativo (test captación del 44% y 54%, respectivamente derecho e izquierdo). RMN columna lumbo-sacra: discreto aumento de volumen del psoas e iliaco derecho, sin colecciones en su interior. GG ósea  $^{99m}\text{Tc}$ -hidroxi-metilen difosfonatos (HDP): sin hallazgos patológicos significativos en estructuras osteo-articulares. La paciente comienza con fiebre y a la exploración no se palpan megalias ni masas, pero si adenopatías, una inguinal izquierda, otra laterocervical-supraclavicular y axilar izquierda, todas dolorosas a la palpación. Biopsia ganglionar (supraclavicular): Linfoma no Hodgkin anaplásico de células T estadio III y grupo pronóstico 3. PET- $^{18}\text{F}$ FDG/TAC de estadificación inicial: Extensa afectación linfática supra e infradiaphragmática de alta tasa de proliferación celular (SUV máximo: 12), con estadio metabólico III. .... 206
- Figura 105.** Diagrama que muestra la concordancia entre la eficacia diagnóstica de los MDC y la PET- $^{18}\text{F}$ FDG en la estadificación inicial de los niños con linfoma. .... 209
- Figura 106.** Paciente varón de 12 años diagnosticado de enfermedad de Hodgkin celularidad mixta, con afectación linfática cervical izquierda por TC. La imagen volumétrica de la PET- $^{18}\text{F}$ FDG de estadificación inicial muestra afectación linfática cervical (SUV máximo: 14,5) y además afectación esplénica (SUV máximo: 4,2), mostrando un estadio metabólico IIIS. El estadio clínico final fue IIIS con grupo pronóstico 3. .... 210
- Figura 107.** Paciente niña de 13 años con sospecha de linfoma con afectación linfática mediastínica y pulmonar en los MDC, en la que la PET- $^{18}\text{F}$ FDG de estadificación inicial detectó afectación linfática supraclavicular izquierda («flecha roja»), que permitió establecer el diagnóstico de enfermedad de Hodgkin esclerosis nodular evitando la mediastinoscopia..... 211
- Figura 109.** PET-inicial: Comparación de los valores del SUV máximos según tipo de tomógrafo PET. .... 216
- Figura 110.** PET-inicial: Comparación de los valores del SUV máximos según sexo..... 218
- Figura 111.** PET-inicial: Correlación entre los valores del SUV máximo y la edad (años). .... 219
- Figura 112.** PET-inicial: Comparación de los valores del SUV máximos según tipo histológico del linfoma... 220
- Figura 114.** PET-inicial. Enfermedad de Hodgkin: Comparación de los valores del SUV máximos según presentación de síntomas B..... 224
- Figura 115.** PET-inicial: Comparación de los valores del SUV máximos según el grupo pronóstico..... 225
- Figura 116.** PET-inicial. Enfermedad de Hodgkin: Comparación de los valores del SUV máximo según presencia de masa bulky..... 227

<b>Figura 117.</b> PET-inicial: Comparación de los valores del SUV máximo según afectación linfomatosa esplénica. ....	228
<b>Figura 118.</b> PET-inicial: Comparación de los valores del SUV máximos en función de la mortalidad. ....	229
<b>Figura 119.</b> PET-inicial: Correlación entre los valores del SUV máximos y los valores de Ki-67. ....	232
<b>Figura 120.</b> PET-inicial. Enfermedad de Hodgkin: Correlación entre los valores del SUV máximo y los valores de Ki-67. ....	232
<b>Figura 121.</b> PET-inicial. Linfoma no Hodgkin: Correlación entre los valores del SUV máximos y los valores de Ki-67. ....	233
<b>Figura 122.</b> Comparación de los valores del SUV máximos con el CD30. ....	234
<b>Figura 123.</b> PET-inicial: Comparación de los valores del SUV máximos y el CD20. ....	235
<b>Figura 124.</b> PET-inicial: Comparación de los valores del SUV máximos con la presencia de adenomegalias y visceromegalias en la exploración física. ....	236
<b>Figura 125.</b> PET-inicial: Comparación de los valores del SUV máximos con la presencia de fiebre. ....	237
<b>Figura 126.</b> PET-inicial: Comparación de los valores del SUV máximos con la presencia de astenia. ....	238
<b>Figura 127.</b> PET-inicial: Comparación de los valores del SUV máximos con la presencia de anorexia. ....	239
<b>Figura 128.</b> PET-inicial: Comparación de los valores del SUV máximo en función de la presencia de pérdida de peso. ....	240
<b>Figura 129.</b> PET-inicial: Comparación de los valores del SUV máximos con la presencia de dolor. ....	241
<b>Figura 130.</b> PET-inicial: Comparación de los valores del SUV máximos con la presencia de sudoración. ....	242
<b>Figura 131.</b> Paciente niña de 12 años con enfermedad de Hodgkin esclerosis nodular estadio IVB grupo de riesgo 3 por afectación linfática infradiafragmática, pulmonar y de médula ósea (A), con respuesta parcial en la PET-intermedia por persistencia de afectación de médula ósea en columna vertebral y en pulmón (B, C). A pesar de que tras finalizar la quimioterapia de 1ª línea se alcanzó la remisión completa (D), la paciente presentó una recurrencia tardía de la enfermedad (E, F) en regiones hilio-mediastínicas. ....	247
<b>Figura 132.</b> Paciente niña de 13 años con enfermedad de Hodgkin esclerosis nodular estadio IVB grupo de riesgo 3 con afectación linfática mediastínica y pulmonar (A), con respuesta metabólica parcial en la PET-intermedia por persistencia de afectación de mediastínica y pulmonar (B). Tras finalizar la quimioterapia de primera línea de quimioterapia la enfermedad progresó (C), y a pesar de un tratamiento agresivo con segunda línea de quimioterapia, trasplante de precursores hematopoyéticos y radioterapia mediastínica, la paciente falleció por progresión de la enfermedad. ....	248
<b>Figura 133.</b> PET-intermedia: Función de supervivencia global. ....	252
<b>Figura 134.</b> PET-intermedia: Análisis de la de la supervivencia global. ....	253
<b>Figura 135.</b> Niña de 13 años diagnosticada de enfermedad de Hodgkin predominio linfocítico estadio IVAS Bulky grupo pronóstico 3. A.-La PET- <sup>18</sup> FDG de estadificación inicial muestra afectación linfática supra e infradiafragmática con afectación esplénica y pulmonar. B.-La PET- <sup>18</sup> FDG intermedia mostró respuesta metabólica parcial persistiendo afectación metabólica pulmonar derecha, y aunque tras la primera línea de quimioterapia se alcanzó la respuesta metabólica completa (C), la paciente falleció tras 6 años por recurrencia tardía de la enfermedad. ....	253



<b>Figura 136.</b> Paciente niña de 14 años con enfermedad de Hodgkin esclerosis nodular estadio IIA y grupo pronóstico 2, con afectación linfática mediastínica (A). Las imágenes de la PET-intermedia muestran remisión metabólica completa (B). Sin embargo, tras finalizar la primera línea de quimioterapia la PET-final detectó un depósito patológico de $^{18}\text{F}$ FDG en el mediastino anterior izquierdo (C, D), por lo que se consolidó con radioterapia mediastínica, y la paciente se encuentra en remisión completa tras 10 años de seguimiento. ....	257
<b>Figura 137.</b> PET-final: Función de supervivencia global. ....	262
<b>Figura 138.</b> PET-final: Análisis de supervivencia global.....	263
<b>Figura 139.</b> Niño de 9 años diagnosticado de linfoma no Hodgkin Burkitt, en estadio IV con extensa afectación de médula ósea/hueso mostrada en la PET- $^{18}\text{F}$ FDG de estadificación inicial (A), con respuesta metabólica completa en la PET- $^{18}\text{F}$ FDG de evaluación final de la quimioterapia de primera línea (B). El paciente sigue en remisión completa tras 6 años de seguimiento. ....	263
<b>Figura 140.</b> PET-recurrencia: Distribución en función de los motivos de solicitud.....	265
<b>Figura 141.</b> Paciente niña de 13 años con antecedentes de enfermedad de Hodgkin esclerosis nodular estadio IVB grupo de riesgo 3 tratada con quimioterapia, trasplante autólogo de médula ósea y radioterapia mediastínica. Presenta fiebre crónica sin lesiones patológicas de enfermedad linfomatosa en técnicas diagnósticas convencionales. La imagen volumétrica y cortes coronales de la PET- $^{18}\text{F}$ FDG mostró recurrencia de la enfermedad con afectación extensa linfática abdominal, de médula ósea, así como en bazo e hígado (SUV máximo: 6,2). ....	267
<b>Figura 142.</b> Enfermedad de Hodgkin: Distribución de los subtipos histológicos en función de la edad. ....	275
<b>Figura 143.</b> Linfoma no Hodgkin: Distribución de los subtipos histológicos en función de la edad.....	276

## ÍNDICE DE ABREVIATURAS

A	Antineutrino	CD	Antígeno CD ( <i>cluster of differentiation</i> )
ABV	Adriamicina, bleomicina, vinblastina	CDT	Cáncer diferenciado de tiroides
ABVD	Doxorubicina, bleomicina, vinblastina, dacarbazina	CE	Captura electrónica
ABVEPC	Doxorubicina, bleomicina, vincristina, etoposido, prednisona, ciclofosfamida.	Células L&H	Células linfocítico y/o histiocítica o también llamadas «en palomitas de maíz»
ACVBP	Doxorubicina, ciclofosfamida, vindesina, bleomicina y prednisona	Células NK	Células <i>natural killer</i>
ADN	Ácido desoxirribonucleico	CHOP	Ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisona
AETS	Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias	Ci	Curio
ALARA	Tan bajo como sea razonablemente alcanzable ( <i>As Low As Reasonably Achievable</i> )	Clasificación FAB	Clasificación de la franco-americana-británica
ALK	Receptor de la proteína tirosin quinasa del linfoma anaplásico (anaplastic lymphoma kinase)	Clasificación WHO	Clasificación de la Organización Mundial de la Salud de las Enfermedades Neoplásicas Hematológicas y de los Tejidos linfáticos ( <i>World Health Organization Classification of Neoplastic Diseases of the Haematopoietic and Lymphoid Tissues</i> )
AP	Anteroposterior	CM	Celularidad mixta
ARNm	Ácido ribonucleico mensajero	cm	Centímetros
ATP	Adenosintrifosfato	<sup>11</sup> C-MDL 100,907	<sup>11</sup> C[(R)(+)-4(1hidroxí1(2,3dimetoxifenil)meti1)N2(4fluorofeniletil) piperidina]
AVPC	Doxorubicina, vincristina, prednisona, ciclofosfamida	<sup>11</sup> C-NMPB	<sup>11</sup> C-N-metil piperidilo bencilato
BCL2	Proteína 2 del linfoma de células B	CO <sub>2</sub>	Dióxido de carbono
BCL6	Proteína 6 del linfoma de células B	COG	Grupo de Oncología Pediátrica ( <i>Children's Oncology Group's</i> )
BEACOPP	Bleomicina, etopósido, doxorubicina, ciclofosfamida, vincristina, procarbazona, prednisona	Col.	Colaboradores
BGO	Germanato de bismuto	COPP	Ciclofosfamida, vincristina, procarbazona y prednisona
BHE	Barrera hematoencefálica	CRS	Célula de Reed Sternberg
BMO	Biopsia de médula ósea	<sup>11</sup> C-SHC-23390	<sup>11</sup> C-receptor D1 de la dopamina
BNLI	Grupo Británico de Investigación de Linfomas ( <i>British National Lymphomas Investigation Group</i> )	<sup>11</sup> C-WAY-100635	<sup>11</sup> C-antagonista para el receptor 5HT <sub>1A</sub>
Bq	Bequerelios	D	Día
BRP	Buena respuesta parcial	DAR	Tasa de absorción diferencial ( <i>differential absorption rate</i> )
C <sub>2</sub>	Carbono2	DCG B	Linfoma no Hodgkin difuso de células grandes B
C <sub>6</sub>	Carbono6	Decilitros	DI
<sup>11</sup> C	11-Carbono	DM	Diabetes mellitus
CA	Corrección de atenuación	DMSA	Ácido dimercaptosuccínico
cc	Centímetro cúbico	DS	Desviación estándar
CCG	Grupo de cáncer infantil ( <i>Children's Cancer Group</i> )		

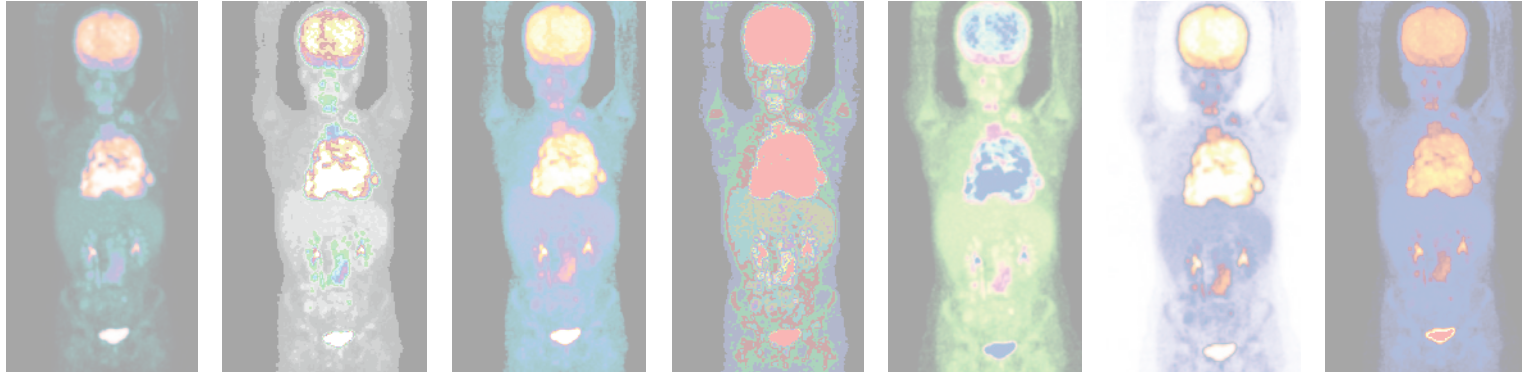
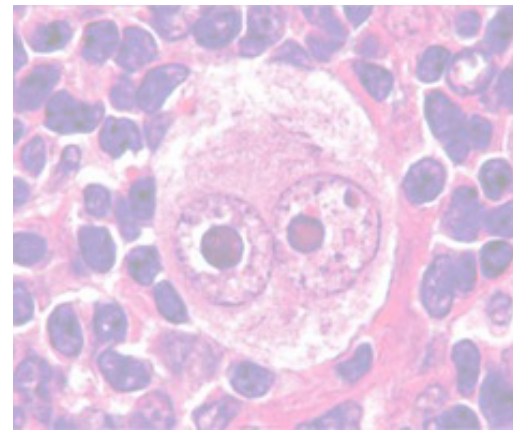
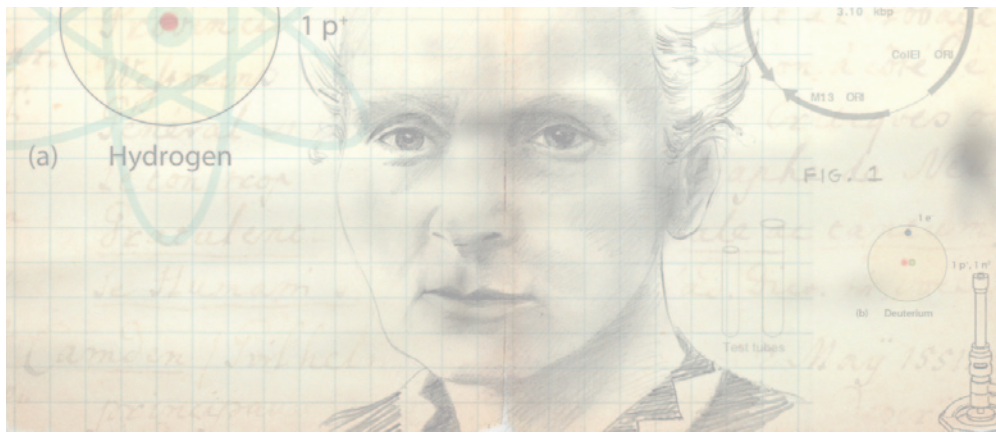


DUR	Tasa de absorción diferencial ( <i>differential uptake rate</i> )	FOV	Campo de vision (Field of view)
E	Especificidad	FP	Falso positivo
EBVP	Epirubicina, bleomicina, vinblastina, prednisona	G	Gramos
Eco	Ecografía	<sup>67</sup> Ga	67-Galio citrato
EE	Enfermedad estable	<sup>68</sup> Ga	68-Galio
EH	Enfermedad de Hodgkin	GA101	Anticuerpo monoclonal Obinutuzumab
EH CM	Enfermedad de Hodgkin clásica celularidad mixta	GAINED	( <i>GA101 in Newly Diagnosed Diffuse Large B Cell Lymphoma</i> )
EH DL	Enfermedad de Hodgkin clásica depleción linfocítica	<sup>68</sup> Ge	68-Germanio
EH EN	Enfermedad de Hodgkin clásica esclerosis nodular	GEFS	Glomeruloesclerosis focal segmentaria
EH PL	Enfermedad de Hodgkin clásica predominio linfocítico	GELA	Grupo francés de linfomas del adulto ( <i>Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte</i> )
EH PLN	Enfermedad de Hodgkin predominio linfocítico nodular	GG	Gammagrafía
EICH	Enfermedad injerto contra huésped	GG ósea	Gammagrafía con <sup>99m</sup> Tecneciodifosfonatos
EME	Enfermedad metabólica estable	GLUT	Transportadores específicos de glucosa a través de la membrana celular ( <i>glucose transporter</i> )
EMA	Antígeno de membrana epitelial	Grupo BFM	Grupo alemán Berlin-Frankfurt-Münster
EN	Esclerosis nodular	Grupo FAB	Grupo de la francoamericanabritánica
EORTC	Organización Europea para la Investigación y Tratamiento del Cáncer ( <i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer</i> )	GSO	Ortosilicato de gadolinio
escBEACOPP	BEACOPP escalada	GTL	Glucólisis total de la lesión
EuroNet PHL	Grupo de linfoma de Hodgkin pediátrica EuroNet ( <i>EuroNetPaediatric Hodgkin's Lymphoma Group</i> )	Gy	Gray
Ex	Exactitud diagnóstica	H	Hidrógeno
<sup>18</sup> F	18-Flúor	h	Hora
<sup>19</sup> F	19-Fluoruro	H <sub>2</sub>	Hidrógeno2
FA	Fosfatasa alcalina	H <sub>11</sub>	Hidrógeno11
FDG	2-Desoxi-2-fluoro-D-glucosa	H <sup>+</sup>	Hidrón ó catión hidrógeno.
<sup>18</sup> FDG	2-Desoxi-2-[ <sup>18</sup> F]fluoro-D-glucosa	HDP	Hidroximetilen difosfonatos
<sup>18</sup> F-DOPA	6-[ <sup>18</sup> F]fluoro-L-3,4-dihydroxyphenylalanine	HMPAO	Hexametilpropilenamina oxima
<sup>18</sup> F-FHBG	9-(4-[ <sup>18</sup> F]fluoro-3-hidroximetilbutil) guanina	HPINS	Hiperinsulinemia
<sup>18</sup> F-FP-TZTP	3-((3-(3fluoropropil) tio)-1,2,5-tiadiazol-4-il)1,2,5,6-tetrahidro-1-metilpiridina	HPLC	Cromatografía líquida de alta resolución
<sup>18</sup> F-FTHA	Ácido 14 (R, S)- <sup>18</sup> F-fluoro-6-tia-heptadecanoico	HPTG	Hipertrigliceridemia
FN	Falso negativo	HR	Cociente de riesgo (hazard ratio)
		HT	Hidroxitriptamina
		<sup>124</sup> I	124-Iodo
		<sup>131</sup> I	131-Iodo
		ICML	Conferencia Internacional sobre el linfoma maligno (International Conference on Malignant Lymphoma)

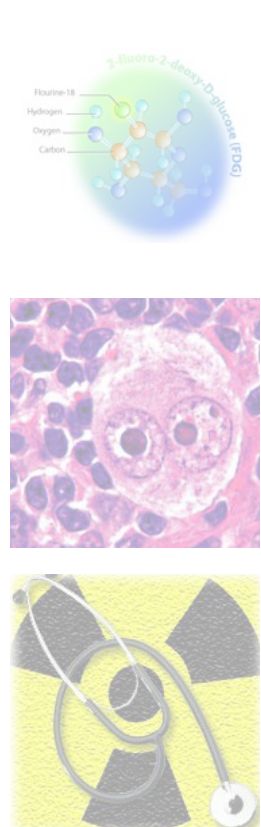
ICRP	Comisión Internacional de Protección Radiológica (International Commission on Radiological Protection)	LE	Libre de enfermedad
Ig	Inmunoglobulina	LL	Linfoma linfoblástico
IHP	Proyecto Internacional de Armonización ( <i>International Harmonization Project</i> )	LLA	Leucemia linfoblástica aguda
IL	Interleuquina	LL B	Linfoma linfoblástico de células precursoras B
INAHTA	Red Internacional de Agencias para la Evaluación de Tecnologías Sanitarias ( <i>International Network of Agencies for Health Technology Assessment</i> )	LL T	Linfoma linfoblástico T
INa (TI)	Yoduro de sodio activado con talio	LNH	Linfoma no Hodgkin
IPFP	Proyecto Internacional de Factores de Pronóstico ( <i>International Prognostic Factors Project</i> )	LOR	Línea de respuesta
IPI	Índice pronóstico internacional ( <i>International Prognostic Index</i> )	LSO	Cristales de ortosilicato de lutecio
IPS	Puntuación pronóstico internacional ( <i>International Prognostic Score</i> )	m	Meses
I.V.	Vía intravenosa	MAG3	Mercaptoacetiltriglicina
IWC	Taller internacional de clasificación ( <i>International Workshop Classification</i> )	MALT	Linfoma no Hodgkin de la zona marginal extranodal
IWG	Grupo de trabajo internacional ( <i>International Working Group</i> )	MAO	Monoamino oxidasa
KBq	Kilobequerelio	mA	Miliamperio
KDa	Kilodalton	MBE	Medicina basada en la evidencia
KeV	Kiloelectrónvoltio	MBq	Megabequerelios
Kg	Kilogramos	μCi	Microcurio
K <sub>m</sub>	Constante de MichaelisMenten	Md	Mediana
kV	Kilovoltio	MDC	Métodos diagnósticos convencionales
Kvp	Pico de kilovoltaje	MDC-inicial	Métodos diagnósticos convencionales en la estadificación inicial
L	Litro	MDP	Metiléndifosfonato
LACG	Linfoma no Hodgkin anaplásico de células grandes	MeV	Megaelectrónvoltio
LACG B	Linfoma no Hodgkin anaplásico de células grandes inmunofenotipo B	mg	Miligramos
LACG T	Linfoma no Hodgkin anaplásico de células grandes inmunofenotipo T	mGy	Miligray
LB	Linfoma no Hodgkin tipo Burkitt	min	Minutos
LCGBMP	Linfoma no Hodgkin de células grandes B mediastínico primario	μmol	Micromol
LCR	Líquido cefalorraquídeo	MIBI	Hexaquis-2 metoxy-isobutil-isonitrilo
LDH	Lactato deshidrogenasa	ml	Mililitros
		mm	Milímetros
		mM	Milimol
		MO	Médula ósea
		MOPP	Mecloretamina, vincristina, procarbazona y prednisona
		mSv	Milisivert
		<sup>99m</sup> Tc	<sup>99m</sup> Tecnecio metaestable
		n	Neutrón
		<sup>13</sup> N	<sup>13</sup> Nitrógeno

$^{14}\text{N}$	14-Nitrógeno	PET $^{18}\text{F}$ FDG/TAC	Tomografía por emisión de positrones con 2[ $^{18}\text{F}$ ]fluoro2deoxiDglucosa/ tomografía axial computerizada
$^{15}\text{N}$	15-Nitrógeno	PET-final	PET $^{18}\text{F}$ FDG para la evaluación final de la respuesta a la primera línea de quimioterapia
$\text{Na}^+$	Ion de Sodio	PET-inicial	PET $^{18}\text{F}$ FDG de estadificación inicial
NCI	Instituto Nacional del Cáncer ( <i>National Cancer Institut</i> )	PET-intermedia	PET $^{18}\text{F}$ FDG para la evaluación intermedia de la respuesta a la primera línea de quimioterapia
NCIWG	Grupo de Trabajo del Instituto Nacional del Cáncer (National Cancer Institute Working Group)	PET-recurrencia	PET $^{18}\text{F}$ FDG ante sospecha de recurrencia
$\text{NH}_4^+$	Ión amonio	PFN	Proporción de falsos negativos
NHS	Sistema Nacional de Salud de Reino Unido ( <i>National Health Service</i> )	PFP	Proporción de falsos positivos
NL	Nódulo linfático	pH	Potencial hidrógeno
NPM	Nucleofosmina	PL	Predominio linfocítico
NPS	Nódulo pulmonar solitario	PLN	Predominio linfocítico nodular
ns	Nanosegundos	PME	Progresión metabólica de la enfermedad
$\text{O}_2$	Oxígeno	PNT	Protocolo normalizado de trabajo
$\text{O}_5$	Oxígeno5	$^{210}\text{Po}$	210-Polonio
$^{15}\text{O}$	15-Oxígeno	POG	Grupo de Oncología Pediátrica ( <i>Pediatric Oncology Group</i> )
$^{16}\text{O}$	16-Oxígeno	Protocolo LMB	Protocolo francés de Linfomas Malignos B ( <i>Lymphomes Malins B</i> )
$^{18}\text{O}$	18-Oxígeno	5PS	Escala de 5 puntos de Deauville
OEPA	Vincristina, etoposido, prednisona y doxorubicina	PTI	Púrpura trombopénica idiopática
OH	Grupo hidroxilo	QC	Control de calidad (Quality control)
OPPA	Vincristina, prednisona, procarbazona y doxorubicina	QT	Quimioterapia
P	Protón	QT+RT	Quimioradioterapia
PAAF	Punción aspiración con aguja fina	R	Rituximab
PACS	Sistema de archivo y comunicación de imagen	$^{226}\text{Ra}$	226-Radio
PCR	Proteína C reactiva	$^{82}\text{Rb}$	82-Rubidio
PDE-4	Fosfodiesterasa 4.	RC	Respuesta ó remisión completa
PE	Progresión enfermedad	R-CHOP	Rituximab-Ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisona
PET	Tomografía por Emisión de Positrones	RCu	Respuesta completa no confirmada
PETAL	Linfoma no Hodgkin agresivo guiado por la PET ( <i>Positron Emission Tomography Guided Therapy of Aggressive NonHodgkin's Lymphomas</i> )	R.D.	Real Decreto
PET $^{18}\text{F}$ FDG	Tomografía por emisión de positrones con 2[ $^{18}\text{F}$ ]fluoro2deoxiDglucosa	RECIST	Criterios de evaluación de respuesta en tumores sólidos ( <i>Response Evaluation Criteria In Solid Tumors</i> )
		RIA	Radioinmunoanálisis
		RMC	Respuesta metabólica completa

RMCC	Respuesta metabólica casi completa / mínima enfermedad metabólica residual	SVCS	Síndrome de vena cava superior
RMN	Resonancia magnética nuclear	T <sub>½</sub>	Periodo de semidesintegración
RMP	Respuesta metabólica parcial	TAC	Tomografía axial computerizada
RNTI-SEHOP	Registro Nacional de Tumores Infantiles	TC	Tomografía computerizada
ROI	Región de interés ( <i>region of interest</i> )	TC-final	Tomografía computerizada para la evaluación final de la primera línea de tratamiento
RP	Respuesta parcial	TC-intermedia	Tomografía computerizada para la evaluación intermedia de la respuesta a la quimioterapia
RT	Radioterapia	TCPH	Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas
RTIF	Tratamiento de radiación del campo afectado ( <i>involved field radiation treatment</i> )	TdT	Transferasa terminal deoxinucleotidil
Rx	Radiografía simple	TLC	Cromatografía en capa fina
S	Sensibilidad	TNF	Factor de necrosis tumoral ( <i>tumor necrosis factor</i> )
S.A.	Sociedad Anónima	TOD	Tumor de origen desconocido
SAS	Servicio Andaluz de Salud	«μ»	Coeficiente de atenuación lineal
SEER	Vigilancia, Epidemiología y Resultados Finales ( <i>Surveillance, Epidemiology, and End Results</i> )	UI	Unidades internacionales
SEHOP	Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátrica	UNESCO	Organización de las Naciones Unidas para la Educación, la Ciencia y la Cultura
SG	Supervivencia global	VAMP	Vinblastina, doxorubicina, metotrexate, prednisona
SGLT	Transportadores Na <sup>+</sup> /Glucosa ( <i>sodiumglucose transporters</i> )	VEB	Virus de EpsteinBarr
SIDA	Síndrome de inmunodeficiencia adquirida	VIH	Virus de la inmunodeficiencia humana
SLC	Portador de soluto ( <i>solute carrier</i> familia de genes que codifican los transportadores de glucosa )	VMT	Volumen metabólico tumoral
SLE	Supervivencia libre de enfermedad	VN	Verdaderos negativos
SNC	Sistema nervioso central	VP	Verdaderos positivos
SNS	Sistema nervioso simpático	VPN	Valor predictivo negativo
STB	Sarcomas de tejidos blandos	VPP	Valor predictivo positivo
SUV	Valor de captación estándar ( <i>standard uptake value</i> )	VSG	Velocidad de sedimentación globular
ΔSUV	Diferencia de captación medida por el SUV	WHO	Organización mundial de la salud ( <i>World Health Organization</i> )
SUV máximo_BSA	SUV máximo corregido por la superficie corporal del paciente		



# I. INTRODUCCIÓN







## 1. ANTECEDENTES DEL LINFOMA

---

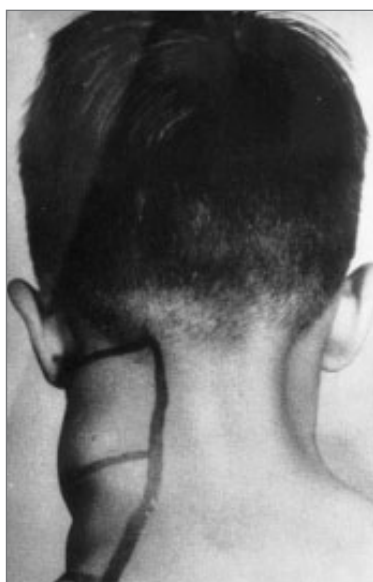
La palabra linfoma proviene del latín, del término «lymph(am)» que significa «agua», «linfa» y el término «ôma» que significa «tumor». Los linfomas se definen como una proliferación maligna de células de origen linfoide y constituyen un conjunto heterogéneo de enfermedades del sistema inmunitario.

Thomas Hodgkin nació el 17 de agosto de 1798 en Pentoville, cerca de Londres (Figura 1). Inició los estudios de medicina en los Hospitales de St. Guy y St. Thomas, pero posteriormente se trasladó a la Universidad de Edimburgo, donde obtuvo el grado de doctor en 1823. Su tesis *Dissertatio physiologica inauguralis de absorbendi functione*, contenía observaciones originales sobre mecanismos de la función absorbente de la sangre y la linfa.



**Figura 1.** Thomas Hodgkin (1798-1866).

En 1832 publicó «On Some Morbid Appearances of the Absorbent Glands and Spleen» en el *Medico-Chirurgical Transactions*, describiendo siete casos de pacientes con aumento del tamaño de lo que se denominan como ganglios linfáticos (glándulas absorbentes) y el bazo, postulando que el origen de la afectación era el mismo para ambos territorios, debido al aspecto macroscópico de las lesiones, y que estas lesiones se iniciaban en los ganglios para extenderse luego al bazo, tornándose en un proceso terriblemente caquético con la muerte como punto final. Años después, en 1856, Samuel Wilks, recopiló y describió 13 casos similares y los denominó en su honor «Enfermedad de Hodgkin» en 1866. Fue también él quien estableció los criterios para determinar la malignidad de una neoplasia: «aparición del tumor, tendencia a la diseminación, agrandamiento de los ganglios linfáticos vecinos, síntomas generales y caquexia» (Figura 2).

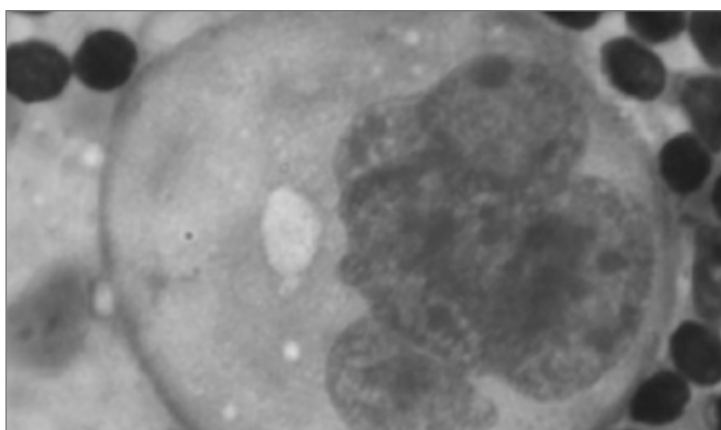


**Figura 2.** Aumento de volumen de uno o más grupos ganglionares cervicales en paciente con enfermedad de Hodgkin.

Hacia fines del siglo XIX Paltauf primero y Sternberg después, estudiando los ganglios de pacientes afectados por la llamada enfermedad de Hodgkin (EH), realizaron una descripción minuciosa del tejido ganglionar en la enfermedad, pero manteniendo aún la confusión sobre el origen de la misma. Karl Sternberg tituló su trabajo como *Tuberculosis atípica de las glándulas linfáticas que ocurre con el aspecto clínico de la seudoleucemia*, convencido del origen inflamatorio de la misma.

En 1903, la patóloga estadounidense, Dorothy Reed señaló también la presencia de células gigantes multinucleadas en esta enfermedad que también creyó inflamatoria, pero descartando la tuberculosis como causa pues no logró su transmisión mediante la inoculación en animales al intentar seguir los postulados establecidos por R. Koch para las enfermedades infecciosas. La historia recogió ambas descripciones denominando a las células bizarras, gigantes, multinucleadas y con nucléolos muy conspicuos como células de Reed Sternberg (CRS) (Figura 3)<sup>1</sup>.





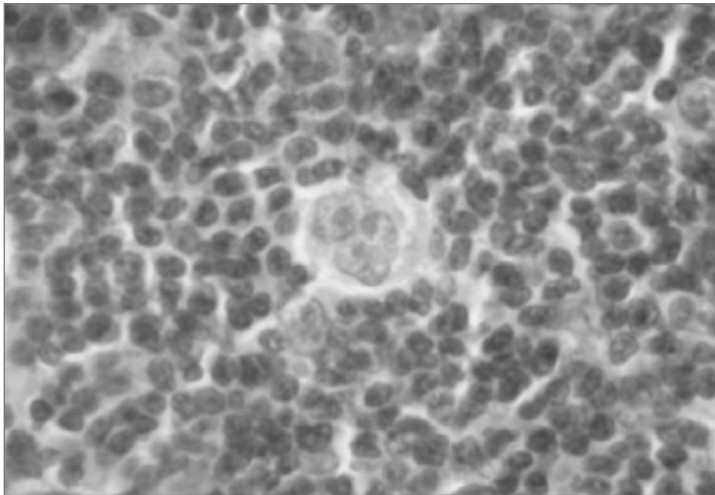
**Figura 3.** Célula de Reed Sternberg.

La naturaleza maligna de la enfermedad fue aceptada en 1967, cuando Seif y Spriggs confirmaron el origen clonal de la célula maligna mediante análisis citogenéticos.

Se reconoce la existencia de dos formas de EH que difieren tanto en la morfología y la inmunogenética de las células linfomatosas, como en la composición del microambiente celular. La forma clásica de la EH, con sus cuatro variantes histológicas: predominio linfocítico (EH PL), esclerosis nodular (EH EN), celularidad mixta (EH CM) y depleción linfocítica (EH DL); y la variante de la EH: una forma histológica rica en linfocitos, con un patrón de crecimiento predominantemente nodular y CRS con morfología tipo L&H (linfocítico y/o histiocítica), designada como predominio linfocítico nodular (EH PLN) que se presenta en aproximadamente un 5% del total de pacientes<sup>2</sup>.

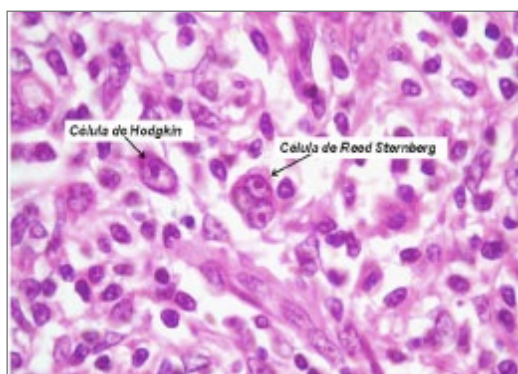
Actualmente se describe que el perfil ultraestructural de la CRS contiene:

- ▶ Núcleos grandes, lobulados. Nucléolos prominentes, centralizados. Cuerpos intranucleares; mitocondrias intranucleares.
- ▶ Polirribosomas abundantes, mitocondrias en proporción variable, gránulos de apariencia lisosómica.

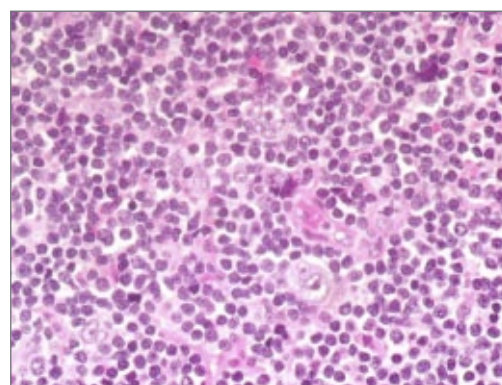


**Figura 4.** Enfermedad de Hodgkin. Célula de Reed Sternberg en el centro.

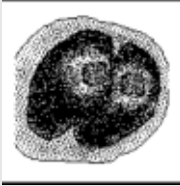
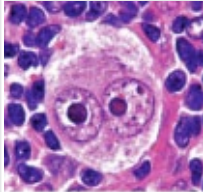



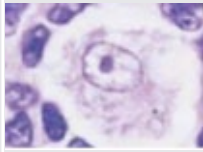

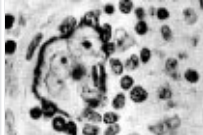

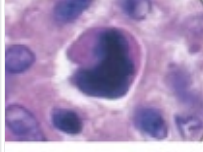


En las neoplasias, las células transformadas tienen carácter clonal, provienen de una célula originalmente transformada y proliferan para conformar la masa tumoral (Figura 4). En la EH, la morfología parecía indicar que las CRS eran el único tipo celular transformado. Se describieron células semejantes con variantes, tal y como las células lacunares y las células L&H o también llamadas «en palomitas de maíz», mientras que a las de núcleo aparentemente indiviso se las llamó células de Hodgkin. Hoy se reconocen dos tipos celulares definidos en la EH: las células clásicas de Reed Sternberg y su variante mononuclear, la célula de Hodgkin, presentes en las formas clásicas del linfoma (conocidas en conjunto con la sigla de células HRS) (Figura 5); y las células L&H, presentes en la variedad nodular rica en linfocitos (Figura 6)<sup>3</sup>. En la Figura 7 se presentan las características de los distintos CRS:



**Figura 5.** Las células de Reed Sternberg y su variante mononuclear, la célula de Hodgkin, presentes en las formas clásicas de la enfermedad de Hodgkin.



**Figura 6.** Célula L&H acompañada de infiltrado inflamatorio (linfocitos), en la enfermedad de Hodgkin predominio linfocítico nodular.

Tipo	Características	Subtipo Histológico		
<b>Clásica</b>	Núcleo bilobulado o multinucleado grande con nucleólo prominente eosinófilo.	EH CM EH DL EH EN		
<b>Célula L&amp;H (linfocítico y/o histiocítica): célula en palomita de maíz</b>	Núcleos únicos o multilobulados, con nucleólos pequeños puntiformes, cromatina delgada, citoplasma escaso y nodular.	EH PLN		
<b>Célula lacunar</b>	Núcleo único o multilobulado, núcleos relativamente pequeños, citoplasma abundante y anfófilo, retracción lacunar tras fijación en formol.	EH EN EH CM (a veces)		
<b>Célula pleomórfica</b>	Núcleo único, multinucleada o multilobulado. Muy pleomórfico, de gran tamaño, hipercromático.	EH DL		
<b>Célula Momificada: "apoptósicas": células neoplásicas que han sufrido apoptosis.</b>	Células grandes necróticas con citoplasma eosinófilo y contorno contraído. Los detalles nucleares también se pierden.			
<b>Célula de Hodgkin</b>	Mononucleada, nucleólo grande, acidófilo.	Puede observarse en cualquier subtipo.		

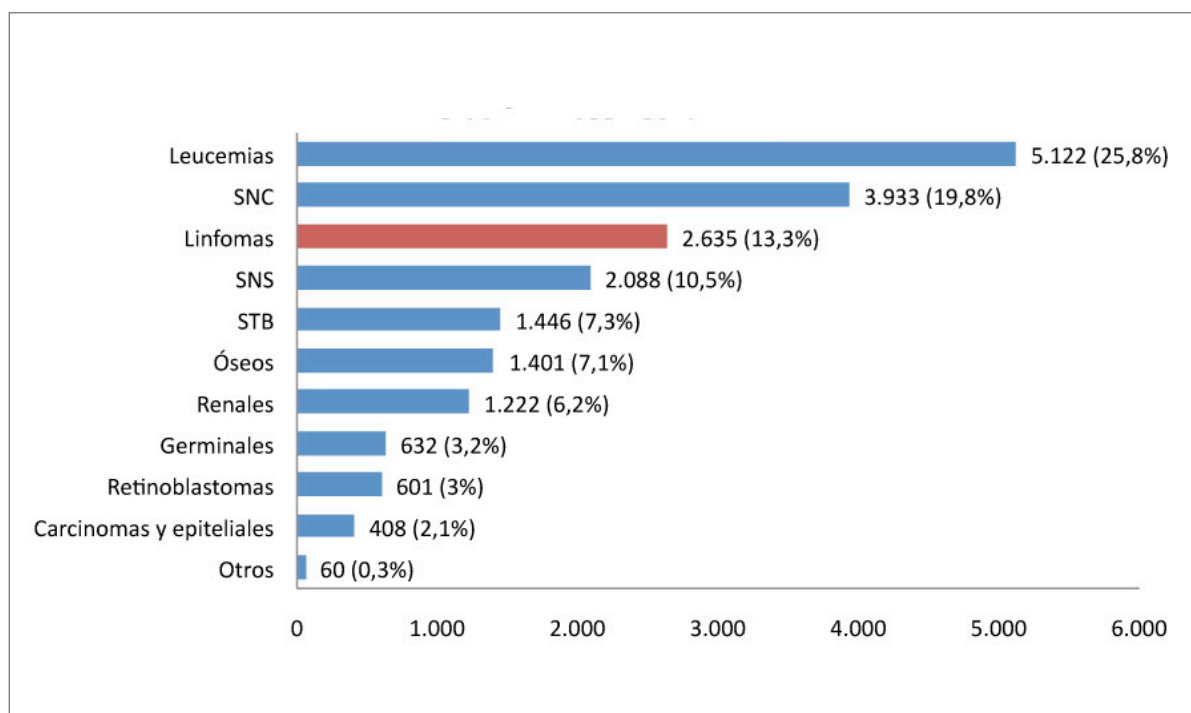
**Figura 7. Tipos de células de Reed Sternberg.**

- EH EN: Enfermedad de Hodgkin clásica esclerosis nodular.
- EH CM: Enfermedad de Hodgkin clásica celularidad mixta.
- EH DL: Enfermedad de Hodgkin clásica depleción linfocítica.
- EH PL: Enfermedad de Hodgkin clásica predominio linfocítico.

## 2. EPIDEMIOLOGÍA DEL LINFOMA PEDIÁTRICO

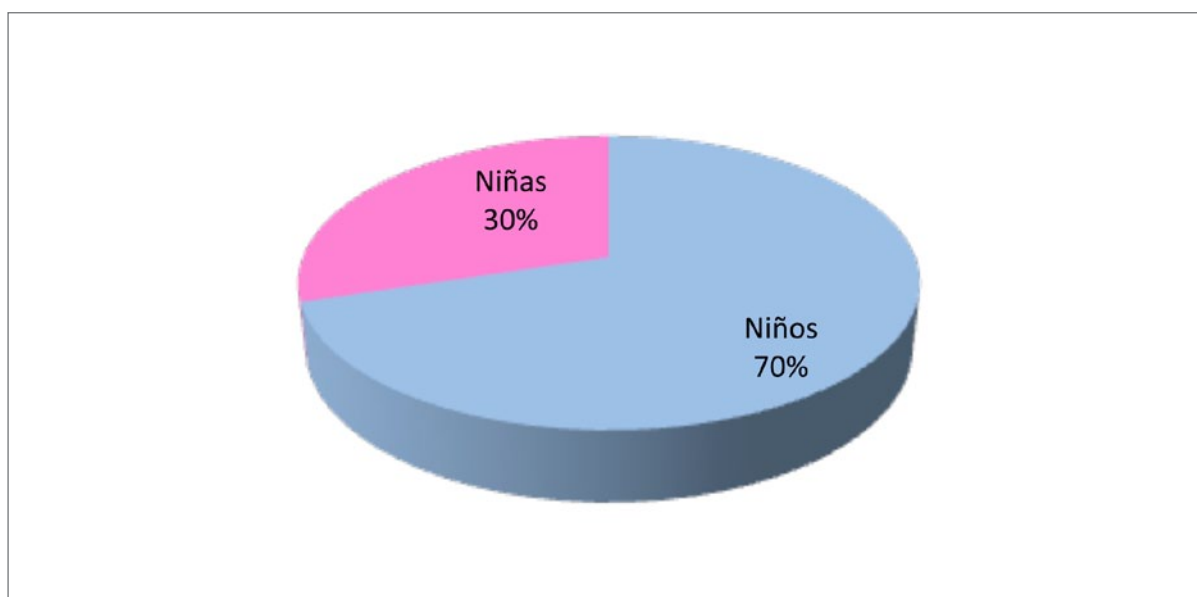
El linfoma es una neoplasia relativamente frecuente en niños y adolescentes jóvenes constituyendo del 10% al 15% de todas las neoplasias que aparecen durante la edad pediátrica<sup>4,5</sup>, es por lo tanto el tercer tumor infantil más frecuente después de la leucemia aguda y los tumores cerebrales, y el más frecuente entre los 10 y los 14 años de edad<sup>6</sup>. Suelen aparecer en la infancia tardía y adolescencia con predominio en los niños sobre las niñas.

En España, según datos del Registro Nacional de Tumores Infantiles (RNTI-SEHOP), representan el 13,3% de todos los diagnósticos de cáncer en la infancia y adolescencia (Figura 8). Tienen una incidencia aproximada de un caso por cada 100.000 niños menores de 15 años, con un predominio en el sexo masculino (Figura 9) y en el grupo de edad entre 10 y 14 años (Figura 10) (Tabla 1). La supervivencia global (SG) es superior al 90% para la EH y del 80% para los linfomas no Hodgkin (LNH)<sup>7</sup>.



**Figura 8.** Casos registrados en España por grupo diagnóstico, en niños de 0-14 años, 1980-2010.

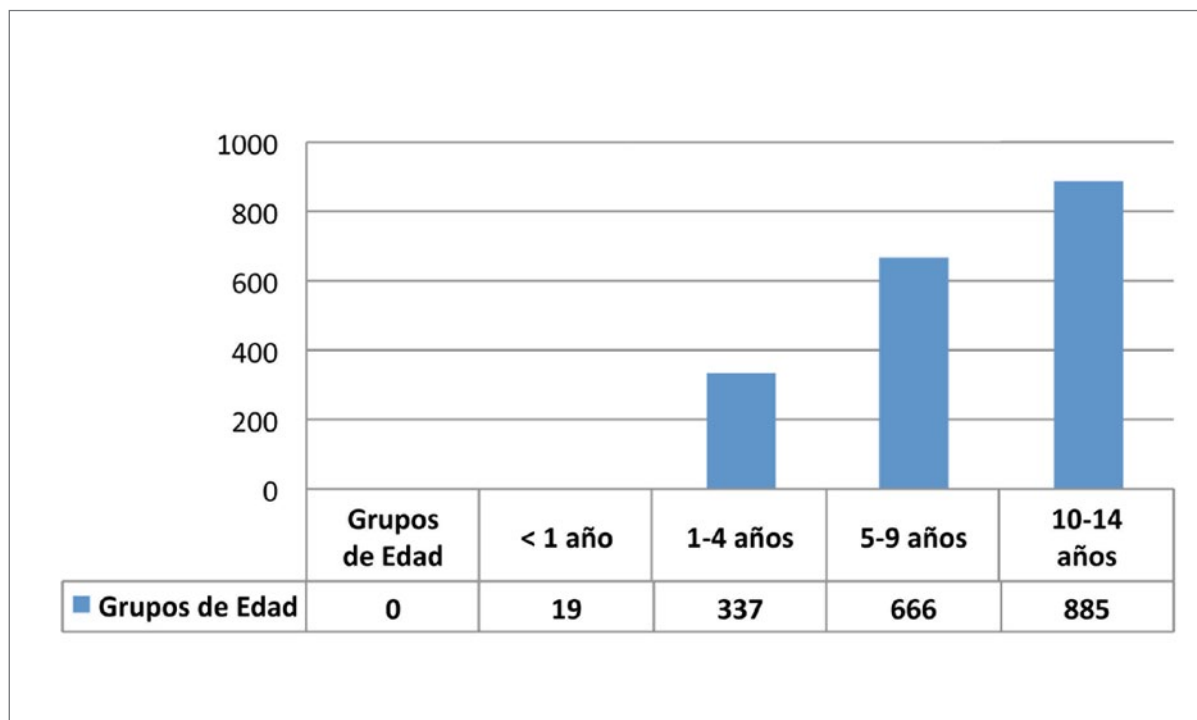
SNC: sistema nervioso central; SNS: sistema nervioso simpático; STB: sarcomas de tejidos blandos.



**Figura 9.** Distribución por sexo de los casos de linfoma registrados en España, en niños de 0-14 años, 1980-2010.

**Tabla 1.** Distribución por Grupo Diagnóstico y Edad de los Casos Registrados en España por Grupo Diagnóstico, en Niños de 0-14 años, 1980-2010

Grupos Diagnósticos	Grupos de Edad								Total
	0		1-4		5-9		10-14		
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Leucemias	233	6,0	1.737	44,5	1.151	29,5	782	20,0	3.903
SNC	205	6,9	949	31,7	1.070	35,8	765	25,6	2.989
Linfomas	19	1,0	337	17,7	666	34,9	885	46,4	1.907
SNS	616	41,5	653	44,0	168	11,3	48	3,2	1.485
Óseos	11	1,0	76	7,0	299	27,4	705	64,6	1.091
STB	104	10,1	337	32,8	304	29,6	282	27,5	1.027
Renales	140	16,8	499	60,0	150	18,1	42	5,1	831
Germinales	90	18,6	122	25,2	93	19,2	179	37,0	484
Retinoblastomas	190	42,8	234	52,7	19	4,3	1	0,2	444
Carcinomas y Epiteliales	24	7,4	36	11,1	68	21,0	196	60,5	324
Hepáticos	70	34,0	104	50,5	13	6,3	19	9,2	206
Otros	4	12,5	16	50,0	7	21,9	5	15,6	32
Total	1.706	11,6	5.100	34,6	4.008	27,2	3.909	26,6	14.723



**Figura 10.** Distribución de los casos de linfomas registrados en España por grupo de edad, en niños de 0-14 años, 1990-2010.

## 2.1. EPIDEMIOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD DE HODGKIN

La EH representa el 30-40% de todos los linfomas. Si tenemos en cuenta la edad pediátrica, la EH representa sólo aproximadamente el 4-5% de todos los cánceres en los niños menores de 15 años de edad, aumentando aproximadamente al 16% en los adolescentes, por lo que la EH es el tumor maligno más frecuente dentro de este grupo de edad (15-19 años)<sup>8</sup>.

La incidencia de la EH es de 10 casos nuevos anuales por millón de niños de edad inferior a los 15 años. Es más frecuente en niños que en niñas en una proporción 3:1. En los países desarrollados presenta una incidencia bimodal de distribución con bajas tasas en niños (0-14 años), un pico de incidencia en adolescentes y adultos jóvenes (15-34 años) y otro en mayores de 55 años. En países en vías de desarrollo, el pico ocurre antes de la adolescencia. Es extremadamente raro en menores de 5 años<sup>9</sup>.

## 2.2. EPIDEMIOLOGÍA DEL LINFOMA NO HODGKIN

Aproximadamente el 60% de los linfomas en la infancia son LNH, los cuales representan el 3% de las neoplasias malignas en niños menores de 5 años y del 8-9% en niños y adolescentes entre 15-19 años. En EE. UU. se diagnostican de 700-800 nuevos casos de LNH anualmente en menores de 20 años y en Europa la incidencia es similar. Mientras la incidencia en menores de 15 años permanece estable, se ha incrementado de forma global en adolescentes entre 15-19 años, al igual que en niños con inmunodeficiencias primarias o adquiridas<sup>10</sup>.

Su incidencia varía según la edad, el sexo y la raza, el riesgo aumenta con la edad (mucho menor en el niño que en el adulto) y es más frecuente en el sexo masculino y en la raza blanca en todos los grupos de edad, particularmente en los menores de 15 años en los que las tres cuartas partes de los casos se diagnostican en varones. El LNH que ocurre en el niño generalmente aparece en las dos primeras décadas de la vida, siendo la proporción de LNH en varones:mujeres de 2:1 a 3:1<sup>11</sup>.

La incidencia del LNH específica por edad, también varía según el subtipo histológico. Así el linfoma no Hodgkin tipo Burkitt (LB) aparece sobre todo entre 5 y 15 años, mientras que el linfoma no Hodgkin linfoblástico (LL) se presenta de forma homogénea en todos los grupos de edad. El linfoma no Hodgkin difuso de células grandes B (DCGB) y el linfoma no Hodgkin anaplásico de células grandes (LACG) aparecen más frecuentemente en niños mayores y adolescentes, con un pico entre los 15-19 años. La incidencia y la frecuencia relativa de los diferentes subtipos de LNH también varían según las diferentes partes del mundo, por ejemplo en África, más de la mitad de los linfomas son LB.



### 3. ETIOPATOGENIA DEL LINFOMA PEDIÁTRICO

---

#### 3.1. ETIOPATOGENIA DE LA ENFERMEDAD DE HODGKIN

El riesgo de desarrollar una EH se incrementa 2-4 veces en pacientes con antecedentes de mononucleosis infecciosa por el virus de Epstein-Barr (VEB). En la década de los ochenta, el VEB se encontró asociado con LNH. Posteriormente, se ha detectado el ácido desoxirribonucleico (ADN) del VEB en linfomas no Hodgkin de células T y en la EH<sup>12</sup>.

El VEB ha sido involucrado en la patogénesis de la EH. De ello existen evidencias indirectas basadas en datos epidemiológicos relativos al patrón de presentación bimodal, el cual sugiere una exposición tardía a una infección común, en los picos de incidencia con relación al nivel socio-económico, y en la presencia de datos serológicos como son los valores elevados de anticuerpos específicos. No está definido si los datos serológicos son reflejo del papel patogénico del virus o consecuencia de un defecto inmunitario al que sigue la reactivación de la infección por el VEB. Con posterioridad, se han obtenido evidencias directas de la asociación de EH y VEB, tales como la presencia en tejido tumoral de ADN del VEB y de ácido ribonucleico mensajero (ARNm) en las CRS. En los casos con VEB positivo, la infección de las CRS ocurre antes de la expansión clonal y parece que el virus sería necesario para el mantenimiento y progresión de la enfermedad (PE). La asociación de la EH y VEB se da con mayor frecuencia en países subdesarrollados, en varones y pacientes pediátricos menores de 10 años, en estadios avanzados y en el subtipo histológico de celularidad mixta, el cual no es el más frecuente en nuestro medio, en el que predomina el tipo esclerosis nodular, pero no se ha encontrado asociación con la supervivencia global (SG) o la supervivencia libre de enfermedad (SLE)<sup>13</sup>. Otros estudios sugieren también la susceptibilidad genética de la EH.

#### 3.2. ETIOPATOGENIA DEL LINFOMA NO HODGKIN

Las causas de las neoplasias linfoides en la infancia son, en la mayoría de los casos, desconocidas, y generalmente los niños con LNH no parecen tener factores predisponentes. Sin embargo, existe una población pediátrica de riesgo a desarrollar LNH como son los pacientes con síndromes de inmunodeficiencias congénitas (ataxia-telangiectasia, síndrome de Wiskott-Aldrich, síndrome linfoproliferativo ligado a cromosoma «X» e inmunodeficiencias combinadas severas), síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) y aquellos sometidos a tratamiento inmunosupresor por ser receptores de órganos o trasplante de progenitores hematopoyéticos<sup>14</sup>. No obstante, esta población de riesgo sólo explica un pequeño grupo de niños con LNH. La incidencia podría estar afectada por el ambiente, se ha observado



una relación entre VEB y la incidencia del LB. Por otra parte, el SIDA que es causado por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), se ha asociado con un mayor riesgo de LNH<sup>15</sup>.

El LB que ocurre en África ecuatorial se asocia a *plasmodium falciparum* y en el 90% de los casos al VEB. Se cree que la malaria es responsable de la disfunción de las células T en el control de la proliferación de las células B estimuladas por el VEB y, basándose en esto, se ha sugerido el posible papel del VEB en la patogénesis. En los países desarrollados, tan sólo un 20% de los LB presentan asociación con VEB. El VEB parece estar implicado en algunos casos de LNH, aunque por sí mismo no parece ser la causa de la enfermedad<sup>16</sup>.

## 4. HISTOLOGÍA DEL LINFOMA PEDIÁTRICO

De forma general y según su histología, los linfomas se dividen en EH y LNH, clasificándose en una gran variedad de subtipos gracias a los nuevos métodos de diagnóstico inmunohistológicos.

### 4.1. HISTOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD DE HODGKIN

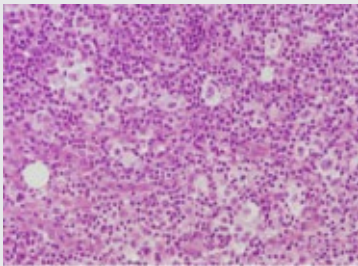
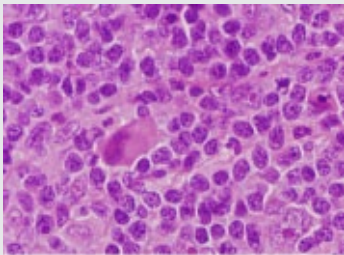
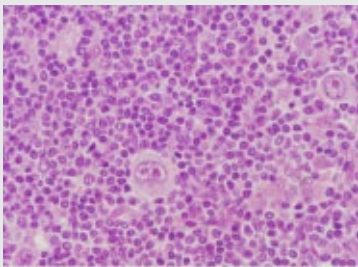
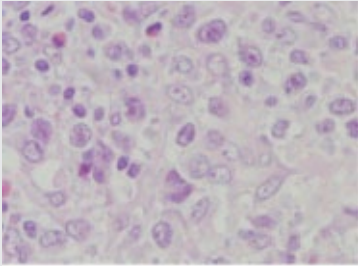
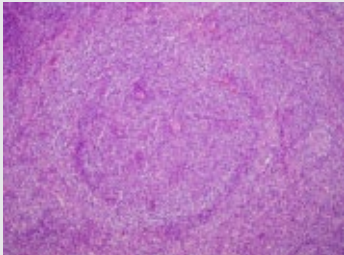
La EH es un linfoma primario de los ganglios linfáticos que consiste en una proliferación maligna caracterizada por la presencia de un infiltrado linfocítico pleomórfico con presencia de CRS y variantes (Figura 3) (Figura 4) en un medio ambiente inflamatorio, que se disemina por contigüidad, por lo que la EH se diagnostica típicamente por la identificación de CRS o sus variantes, rodeadas de un medio inflamatorio.

De todas las células presentes en el tejido afecto de la EH, sólo un 2% son CRS, el resto son linfocitos pequeños, macrófagos, histiocitos, histiocitos epitelioides, neutrófilos, eosinófilos, células plasmáticas y fibroblastos. Dependiendo del subtipo histológico la proporción de estas células será diferente<sup>17</sup>.

Las CRS son grandes ( $\geq 20\text{-}60\text{ }\mu\text{m}$  de diámetro), con abundante citoplasma y núcleo multilobulado o múltiple. La membrana nuclear está intensamente teñida y la delicada red de cromatina da una zona de halo claro alrededor del nucléolo, que es también grande y prominente. Las CRS pueden verse en hiperplasias linfoides reactivas, tales como mononucleosis infecciosa y en otras enfermedades malignas como el LNH B y T, los carcinomas, melanomas y sarcomas<sup>18</sup>. Trabajos recientes indican que las CRS son clonas de origen B o T (98 y 2% respectivamente)<sup>19,20</sup>, presentadoras de antígenos, que se originan en los centros germinales linfoides, las cuales secretan potentes citoquinas responsables de los denominados síntomas B de la enfermedad, a la vez que promueven el crecimiento y contribuyen a evadir la vigilancia inmunológica. La CRS produce al menos doce citoquinas, incluyendo: interleuquina (IL) 1, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL 7, IL-9, IL-10, IL-13 y factor de necrosis tumoral (TNF), cualquiera de las cuales podría ser responsable de los síntomas B de la EH<sup>21, 22</sup>.

El primer intento de clasificación de la EH fue propuesto por Jackson y Parker en 1944 en consideración a la histomorfología, la constitución celular, la relación entre células gigantes anormales, el estroma celular, y la evolución clínica de los casos analizados<sup>23</sup>. Como ya hemos comentado anteriormente la *World Health Organization Classification of Neoplastic Diseases of the Haematopoietic and Lymphoid Tissues* (Clasificación WHO) contempla dos tipos de la EH: la enfermedad de Hodgkin con predominio linfocítico nodular; y la enfermedad de Hodgkin clásico, el cual se divide en cuatro

subtipos: esclerosis nodular, celularidad mixta, predominio linfocítico y depleción linfocítica<sup>2</sup> (Figura 11).

Clasificación Histológica de la Enfermedad de Hodgkin, según la WHO			
<b>Enfermedad de Hodgkin Clásico</b>	Esclerosis Nodular		
	Celularidad Mixta		
	Predominio Linfocítico		
	Depleción Linfocítica		
<b>Enfermedad de Hodgkin Predominio Linfocítico Nodular</b>			

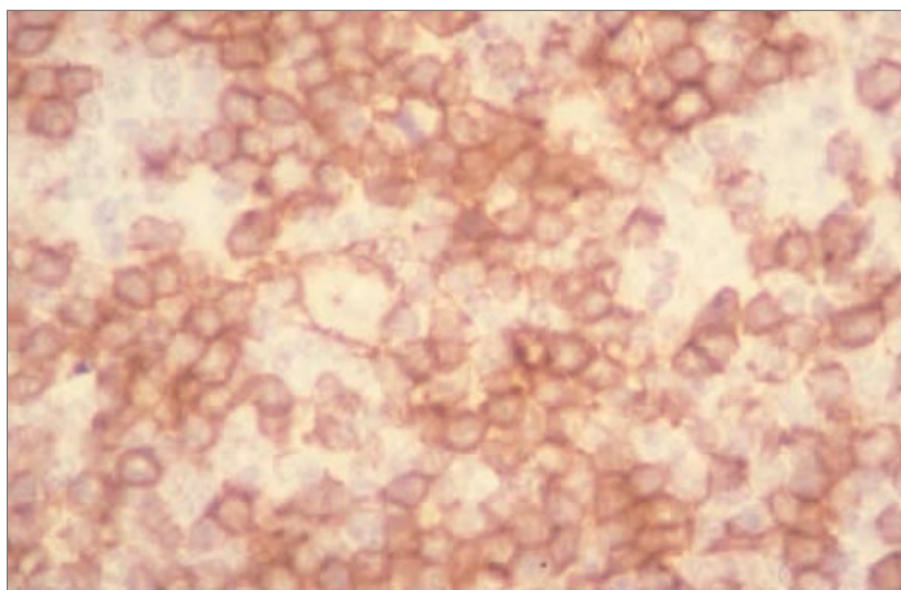
**Figura 11.** Clasificación histológica de la enfermedad de Hodgkin, según la World Health Organization Classification of Neoplastic Diseases of the Haematopoietic and Lymphoid Tissues.

#### 4.1.1. Enfermedad de Hodgkin Predominio Linfocítico Nodular

La EH PLN es un subtipo poco frecuente, representando del 5 al 10% de la EH. Difiere en gran medida del tipo común en términos de morfología, fenotipo, genotipo y comportamiento clínico. Es rara en adolescentes y adultos jóvenes, con un pico de edad entre los 30-40 años. Existe un predominio del sexo masculino. En más del 80% de los casos se presenta como enfermedad localizada (estadio IA con afectación cervical, axilar o inguinal, estadio IIA y más raramente IIIA). Suele tener un comportamiento indolente, con adenopatías periféricas palpables de meses a años de evolución. Es muy poco frecuente la afectación de médula ósea y la afectación mediastínica es más inusual que en otros subtipos de EH. Tiene un pronóstico muy favorable y aunque tiene un alto índice de recaídas tardías, éstas suelen responder bien al tratamiento<sup>24</sup>.

La arquitectura normal del ganglio está reemplazada por un infiltrado nodular o nodular y difuso de linfocitos pequeños B maduros, histiocitos, histiocitos epitelioides y células atípicas denominadas L&H, que presentan núcleo polilobular y nucléolo grande, en forma de «palomita de maíz». Las CRS son pocas o ausentes<sup>25</sup>.

El inmunofenotipo de la célula L&H es positivo para los antígenos *cluster of differentiation* CD20, CD79a, CD75, CD45, para el antígeno de membrana epitelial (EMA) y para la proteína 6 del linfoma de células B (BCL6), y negativo para los antígenos CD15 y CD30. No se asocia a VEB <sup>24-26</sup> (Figura 12).



**Figura 12.** Enfermedad de Hodgkin predominio linfocítico nodular. Las células de Hodgkin muestran expresión fuerte de CD20.

#### 4.1.2. Enfermedad de Hodgkin Clásica

La enfermedad de Hodgkin clásica es el subtipo más frecuente, apareciendo en el 90-95% de los casos. Muestra una distribución bimodal, con un pico en 10-35 años de edad y un segundo pico en edad avanzada.

Está compuesto por la célula mononucleada de Hodgkin y la CRS, rodeadas de un infiltrado de células no tumorales (linfocitos, eosinófilos, histiocitos, células plasmáticas, fibroblastos y fibras de colágeno). Existen otras variantes como la lacunar, por una característica retracción del citoplasma al fijarse en formalina, típica del subtipo esclerosis nodular<sup>17</sup>.

El inmunofenotipo es el mismo: positivo para los antígenos CD30 (98%) y CD15 (80%). Habitualmente son negativos para los antígenos CD45 y EMA. El antígeno CD20 es positivo en el 30-40% de los casos (por lo general en los VEB negativos)<sup>24</sup>.

Según la morfología de las células tumorales y la distribución de las no tumorales, se diferencian sus cuatro subtipos:

##### 4.1.2.1. Enfermedad de Hodgkin Esclerosis Nodular

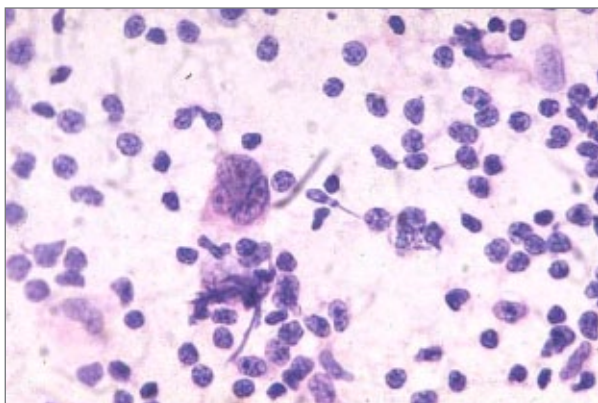
Es el subtipo más común, representando el 65-70% de todos los casos (40-50% de los niños en general, pero hasta un 80% en adolescentes / adultos jóvenes)<sup>27</sup>. Se caracteriza por una particular variante de las CRS, la célula lacunar, y por las bandas de colágeno. La fibrosis puede ser escasa o abundante y las CRS pueden estar rodeadas por pequeños linfocitos T, eosinófilos, células plasmáticas y macrófagos. Son frecuentes las áreas difusas con cierto grado de necrosis. El *British National Lymphomas Investigation Group* (BNLI) ha establecido dos grupos histológicos, valorando el porcentaje de CRS, con implicaciones pronósticas en algunos estudios (el grupo 2 asocia un comportamiento más agresivo). Este subtipo asocia VEB en un 10-40%<sup>24</sup>. Se distribuye de forma igual en ambos sexos, con un pico de incidencia entre los 15-34 años. Afecta típicamente a los ganglios cervicales bajos, supraclaviculares y mediastínicos. La afectación mediastínica aparece en el 80% y la enfermedad tipo *bulky* en el 54%<sup>11, 22</sup>.

##### 4.1.2.2. Enfermedad de Hodgkin Celularidad Mixta

Representa el 20-25% de los casos. Los ganglios linfáticos son afectados de forma difusa por un infiltrado heterogéneo compuesto por linfocitos pequeños (generalmente T), eosinófilos, células plasmáticas y macrófagos, mezclados con CRS clásicas, que son típicamente abundantes. Este subtipo es más común en hombres y está asociado con el VEB en un 70-75% de los casos. Aparece más comúnmente en niños menores de 10 años y en adultos mayores. Frecuentemente se presenta como enfermedad avanzada, con síntomas sistémicos y afectación extranodal<sup>11</sup>.

#### 4.1.2.3. Enfermedad de Hodgkin Predominio Linfocítico

Constituyen el 5-10% de los casos. La mayor parte del infiltrado lo constituyen linfocitos reactivos. Se distingue de la EH PLN por la presencia de células mononucleares y CRS (Figura 13). Los CD20 y CD79a son positivos en el 32,5% y 8,7% de los casos respectivamente. Los ganglios periféricos están típicamente afectados, mientras que los mediastínicos y la enfermedad *bulky* no son comunes. EL VEB se encuentra en el 40% de los casos. Normalmente se presenta en mayores de 50 años, con alta incidencia de estadios I/II y de localización infradiafragmática. Rara vez se presenta con enfermedad *bulky*, síntomas B y afectación mediastínica o extranodal. El perfil clínico es muy similar al EH PLN, aunque tiene menor frecuencia de estadios I y II, mientras que la infiltración esplénica es más común. Cuando los comparamos con otros linfomas de Hodgkin, tienen con más frecuencia recaídas tardías, aunque no suelen comportarse de manera agresiva<sup>11, 24</sup>.

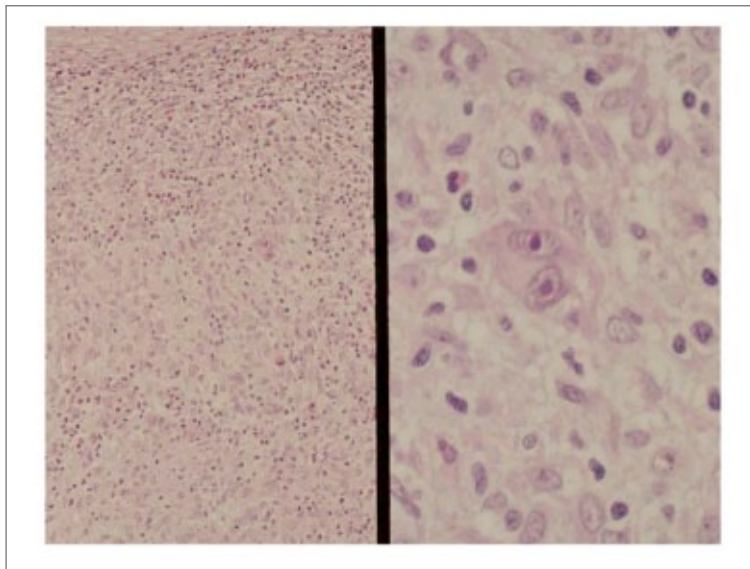


**Figura 13.** Linfocitos de aspecto maduro junto con una célula de Hodgkin perteneciente a la enfermedad de Hodgkin de predominio linfocítico.

#### 4.1.2.4. Enfermedad de Hodgkin Depleción Linfocítica

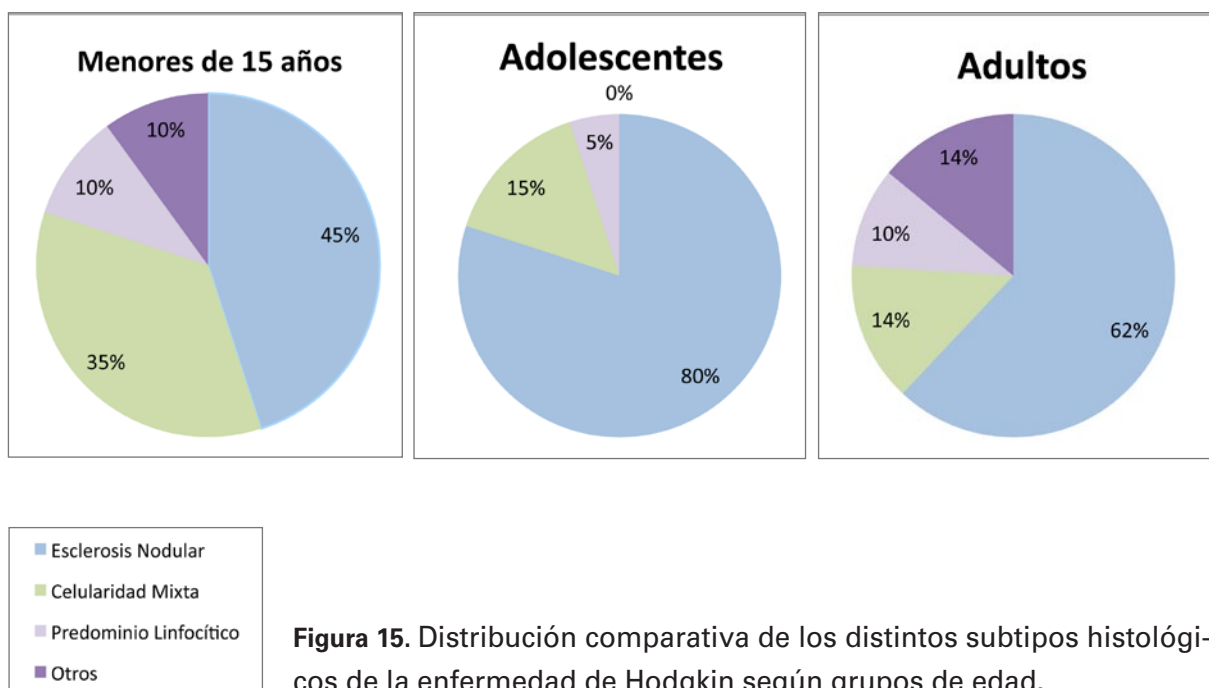
Es el menos común de todos los subtipos (1%), siendo muy raro en la edad pediátrica. Es el que presenta peor comportamiento clínico y pronóstico. Se caracteriza por una relativa abundancia de CRS y una pequeña cantidad de linfocitos (Figura 14). Fibrosis difusa y esclerosis son comunes. La mayoría de los tumores sospechosos de depleción linfocitaria, son LNH de células grandes. La media de edad son 30-37 años, dándose más frecuentemente en pacientes VIH+ o que viven en países no industrializados. Suelen asociar también VEB. En la mayoría de los casos se presentan como estadios III/IV. Ocurren típicamente en los ganglios retroperitoneales, teniendo predilección por los órganos abdominales, médula ósea y huesos<sup>11, 24, 28</sup>.





**Figura 14.** Enfermedad de Hodgkin depleción linfocítica.

En función de la edad va a existir una distribución por subtipos diferente<sup>27</sup> (Figura 15):



**Figura 15.** Distribución comparativa de los distintos subtipos histológicos de la enfermedad de Hodgkin según grupos de edad.

## 4.2. HISTOLOGÍA DEL LINFOMA NO HODGKIN

La otra categoría es la de los LNH, que incluye un grupo grande y diverso de cánceres de las células del sistema inmunitario.

El LNH es un trastorno monoclonal del sistema inmune, causado por la transformación de las células progenitoras linfoides en una etapa concreta de la diferenciación. Los avances en histopatología, inmunología, citogenética y biología molecular nos han hecho conocer mejor la biología del los LNH y por tanto nos ha llevado a una clasificación mejor de estas enfermedades.

Las variaciones significativas en las características clínicas y biológicas de los tumores linfoides en los pacientes jóvenes reflejan el hecho de que el sistema linfático es funcionalmente diverso, tiene una amplia distribución anatómica, interactúa con otros sistemas celulares y se somete a una continua remodelación durante la infancia y la adolescencia. El LNH se clasifica de acuerdo al linaje linfoide involucrado<sup>29</sup>.

Actualmente los diferentes subtipos histológicos del LNH se basan también en la Clasificación WHO, cuya última modificación se ha realizado en el año 2008<sup>30</sup>. Aunque la clasificación de los LNH es muy compleja y está aún en desarrollo (Tabla 2), en los LNH infantiles se considera más simple que en los adultos, ya que suelen darse cuatro subtipos: linfoma tipo Burkitt, linfoma linfoblástico de células precursoras B o células T (LLB y LLT), linfoma anaplásico de células grandes inmunofenotipo B o inmunofenotipo T (LACG B y LACGT) y el linfoma no Hodgkin difuso de células grandes B (DCG B). En raras ocasiones, se observan otros subtipos de LNH en niños.



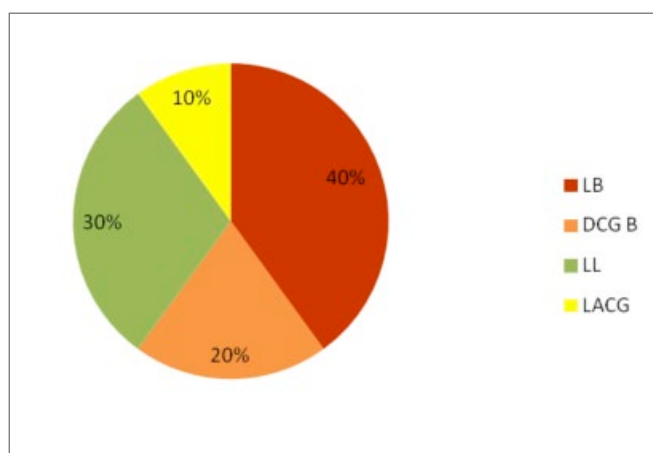
**Tabla 2.** Clasificación de la Organización Mundial de la Salud para las Neoplasias Linfoides (No Hodgkin) con las Modificaciones de 2008

Línea celular B	
<b>I.</b>	<b>Neoplasias de células B precursoras</b>
	Linfoma / leucemia linfoblástica B precursora Leucemia linfoblástica aguda células B
<b>II.</b>	<b>Neoplasias de células B maduras</b>
	Leucemia linfática crónica / linfoma linfocítico bien diferenciado Leucemia prolinfocítica Linfoma esplénico marginal (linfocitos vellosos) Leucemia de células peludas Linfoma / leucemia esplénico inclasificable (provisional) Linfoma esplénico de linfocitos pequeños de la pulpa roja (provisional) Leucemia variante de células peludas (provisional) Linfoma linfoplasmocítico Macroglobulinemia de Waldenström Enfermedad de las cadenas pesadas (alfa, gamma, mu) Mieloma Plasmocitoma óseo solitario Plasmocitoma extraóseo Linfoma de zona marginal extranodal (MALT) Linfoma de zona marginal nodal Linfoma de zona marginal nodal pediátrico (provisional) Linfoma folicular Linfoma folicular pediátrico (provisional) Linfoma cutáneo primario centrofolicular Linfoma de células del manto Linfoma de células B grandes difuso, no especificado Linfoma células grandes B rico en células T/histiocitos Linfoma de células grandes primario del sistema nervioso central Linfoma de células grandes cutáneo primario, de extremidades Linfoma de células grandes VEB+ del anciano (provisional) Linfoma difuso de células grandes asociado con inflamación crónica Granulomatosis linfomatoide Linfoma de células grandes B mediastínico primario (tímico) Linfoma de células grandes intravascular Linfoma de células grandes B <i>ALK+</i> Linfoma plasmoblástico Linfoma de células grandes B en enfermedad de Castleman multicéntrica (HHV8) Linfoma primario de cavidades Linfoma Burkitt Linfoma B, inclasificable, con caracteres intermedios entre linfoma difuso de células grandes B y Linfoma de Burkitt Linfoma B, inclasificable, con caracteres intermedios entre linfoma difuso de células grandes B y Linfoma de Hodgkin clásico

Línea celular T	
<b>I.</b>	<b>Neoplasias de células T precursoras</b>
	Linfoma / leucemia linfoblástica T precursora Leucemia linfoblástica aguda células T
<b>II.</b>	<b>Neoplasias de células natural killer (NK) y T maduras</b>
	Leucemia prolinfocítica T Leucemia T de linfocitos grandes granulares Enfermedad linfoproliferativa crónica de células NK (provisional) Leucemia de células NK agresiva Enfermedad linfoproliferativa de células T sistémica VEB+ de la infancia Linfoma vacciniiforme-like Leucemia / linfoma T adulto Linfoma extranodal NK/T (nasal) Linfoma de células T asociado a enteropatía Linfoma de células T hepato-esplénico Linfoma de células T paniculitis subcutánea Micosis fungoide Síndrome de Sezary Enfermedad linfoproliferativa de célula T primaria cutánea CD30+ Papulosis linfomatoide Linfoma anaplásico de células grandes cutáneo primario Linfoma de células T cutáneo primario gamma-delta Linfoma cutáneo primario CD8+ agresivo citotóxico epidermotrópico (provisional) Linfoma primario cutáneo CD4+ de células T pequeñas / medianas (provisional) Linfoma T periférico, no especificado Linfoma de células T angioinmunoblástico Linfoma anaplásico de células grandes, <b>ALK+</b> Linfoma anaplásico de células grandes, <b>ALK-</b> (provisional)

ALK: receptor de la proteína tirosin quinasa.

Los LNH fenotipo B (LB, LACG B, LL B y DCG B) representan algo más del 50% de los casos, los de fenotipo T suponen el resto (LLT y LACGT) (Figura 16).



**Figura 16.** Distribución comparativa de los distintos subtipos histológicos del linfoma no Hodgkin en pacientes pediátricos. LB: Linfoma no Hodgkin tipo Burkitt; DCG B: Linfoma no Hodgkin difuso de células grandes B; LL: Linfoma no Hodgkin linfoblástico; LACG: Linfoma no Hodgkin anaplásico de células grandes.

Los métodos básicos de diagnóstico son la citomorfología, histomorfología e inmunofenotipo. En la mayoría de los casos, éstos permiten su correcta clasificación y la asignación apropiada de pacientes a los subgrupos de tratamiento. En algunas ocasiones, son necesarios estudios de citogenética para el diagnóstico.

Muchos niños se presentan con enfermedad en estadio avanzado, incluyendo invasión de la médula ósea y/o derrames malignos. En muchos de estos casos el diagnóstico se basa en la citología, inmunofenotipo mediante citometría de flujo y citogenética. Cuando esto no es posible el diagnóstico se basa en la biopsia, clasificándolos en función de la citología de las improntas del tumor, la histomorfología y la inmunohistoquímica.

En cuanto a la asignación apropiada de los pacientes a los grupos de tratamiento, hay algunos diagnósticos diferenciales cruciales que requieren pruebas adicionales para llegar al diagnóstico adecuado. Esto ocurre por ejemplo a la hora de distinguir entre:

- LL de precursores B frente a LB y sus variantes o DCG B.
- DCG B rico en linfocitos T frente a la EH predominio linfocítico nodular.
- Linfoma no Hodgkin de células grandes B mediastínico primario (LCGBMP) frente a la EH tipo esclerosis nodular.
- LACG frente a otros linfomas periféricos T /NK, DCG B variante anaplásico o EH.

En la Tabla 3 se describen los hallazgos inmunohistoquímicos, citomorfológicos y citogenéticos en las células tumorales de los subtipos de LNH de la infancia<sup>31</sup>.

**Tabla 3.** Características Biológicas de los LNH más frecuentes en la Edad Pediátrica

Subtipo según WHO	Fenotipo	Traslocación	GENES ALTERADOS
<b>Linfoma Difuso de Células Grandes B</b>	Células B	Múltiples	IgH-c <i>MYC</i> Bcl-6 Bcl-2
<b>Linfoma tipo Burkitt</b>	Células B	t(8;14)(q24;q32) t(2;8)(p12;q24) t(8;22)(q24;q11)	IgH-c <i>MYC</i> Igκ-c <i>MYC</i> Igλ-c <i>MYC</i>
<b>Linfoma Linfoblástico</b>	Mayoría T, algunos casos B	t(1;14)(p32;q11) t(11;14)(p13;q11) t(11;14)(p15;q11) t(10;14)(q24;q11) t(7;19)(q35;p13) t(8;14)(q24;q11) t(1;7)(p34;q34)	TRCαδ- <i>TAL1</i> TRCαδ- <i>RHOMB2</i> TRCαδ- <i>RHOMB1</i> TRCαδ- <i>HOX11</i> TRCαδ- <i>LYL1</i> TRCαδ- <i>MYC</i> TRCαδ- <i>LCK</i>
<b>Linfoma Anaplásico de Células Grandes</b>	Células T o indeterminados	t(2;5)(p23;q135)	NPM-ALK

#### 4.2.1. Linfoma No Hodgkin tipo Burkitt

En 1958, el cirujano irlandés Denis Burkitt (Figura 17) describió por primera vez un trastorno asociado con tumores mandibulares en niños africanos. El informe anatómico-patológico describía células redondas indiferenciadas y las autopsias de algunos casos mostraban la existencia de estos mismos tumores en órganos como las glándulas suprarrenales, el riñón y el hígado. Aunque presentó la enfermedad como un sarcoma (Figura 18) también señaló que su naturaleza no estaba clara<sup>32, 33</sup>.



**Figura 17.** Denis Parsons Burkitt (1911-1993).



**Figura 18.** Caso diagnosticado por Denis Burkitt como sarcoma que afectaba al maxilar izquierdo de niños africanos de 3 años.

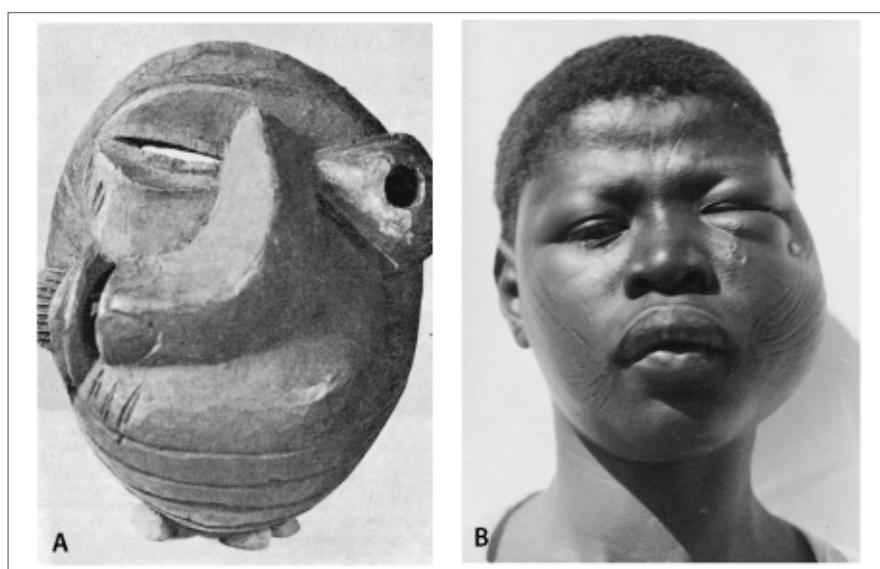
En 1960, la neoplasia fue identificada por Davies y O'Connor como una forma de linfoma maligno<sup>34</sup>. En una reunión de la Asociación Internacional contra el Cáncer que se celebró en la sede de la Organización de las Naciones Unidas para la Educación, la Ciencia y la Cultura (UNESCO) en París en 1963, se reconoció la labor de Burkitt y se propuso llamar a esta enfermedad "tumor de Burkitt". Posteriormente se modificó a «linfoma de Burkitt»<sup>35</sup>.

Epstein y sus colaboradores, Bert Achong y Barr Yvonne, publicaron un artículo en *The Lancet* en 1964 en el que describen el hallazgo de partículas virales en las células cultivadas a partir de material tumoral enviado a su laboratorio procedente de Uganda<sup>36</sup>. Esta fue la primera descripción de un virus involucrado en la patogénesis de un tumor en los seres humanos. Burkitt postuló que los niños son más vulnerables a la oncogenicidad del VEB en estas áreas debido a la supresión de su inmunidad causada por la infección de malaria. Investigaciones posteriores han vinculado el virus no sólo con el linfoma tipo Burkitt, sino también con algunos otros linfomas y carcinomas<sup>35</sup>. La compleja relación entre la infección por malaria, VEB y traslocación genética sigue generando investigación y debate.

La WHO describe tres variantes clínicas del linfoma tipo Burkitt: endémico, esporádico y tipos asociados a inmunodeficiencia:

#### 4.2.1.1. Linfoma tipo Burkitt Endémico

Se refiere a aquellos casos que se producen en niños africanos (Figura 19)<sup>37</sup>, por lo general de 4-7 años de edad, con una razón niño: niña de 2:1, que afectan los huesos de la mandíbula y a otros huesos de la cara, así como los riñones, aparato digestivo y otras regiones extranodales<sup>38</sup>. El VEB es encontrado en casi todos los casos. Se estima que la incidencia es 50 veces mayor que en los Estados Unidos<sup>39</sup>.



**Figura 19.** A.-Máscara de madera procedente de África Occidental, probablemente del pueblo Igbo (Nigeria), con un gran parecido con un niño con linfoma tipo Burkitt. No es habitual que las máscaras africanas describan una enfermedad o deformidad. B.-Un niño nigeriano de 11 años de edad con un tumor en el maxilar superior izquierdo. Tanto el joven como la máscara muestran la deformidad facial.

#### 4.2.1.2. Linfoma tipo Burkitt Esporádico

Se produce en todo el mundo e incluye a los casos que ocurren sin ninguna asociación geográfica o climática. Representa el 1-2% de los linfomas en adultos y hasta un 40% de los linfomas en los niños en los EE.UU. y Europa occidental. El abdomen, especialmente en el área ileocecal, es el sitio más comúnmente afecto. Los riñones, el epiplón, el anillo de Waldeyer y otros territorios también pueden estar implicados. La afectación ganglionar es más común en los adultos que entre los niños. Los pacientes también pueden tener derrames pleurales malignos o ascitis<sup>40</sup>. En raras ocasiones, los pacientes se presentan primariamente con una leucemia, clasificada como leucemia linfoblástica aguda (LLA) tipo L3 en la clasificación de la franco-americana-británica (FAB)<sup>39</sup>. Las células neoplásicas son VEB positivas en el 15-30%.

#### 4.2.1.3. Linfoma tipo Burkitt asociado a Inmunodeficiencias

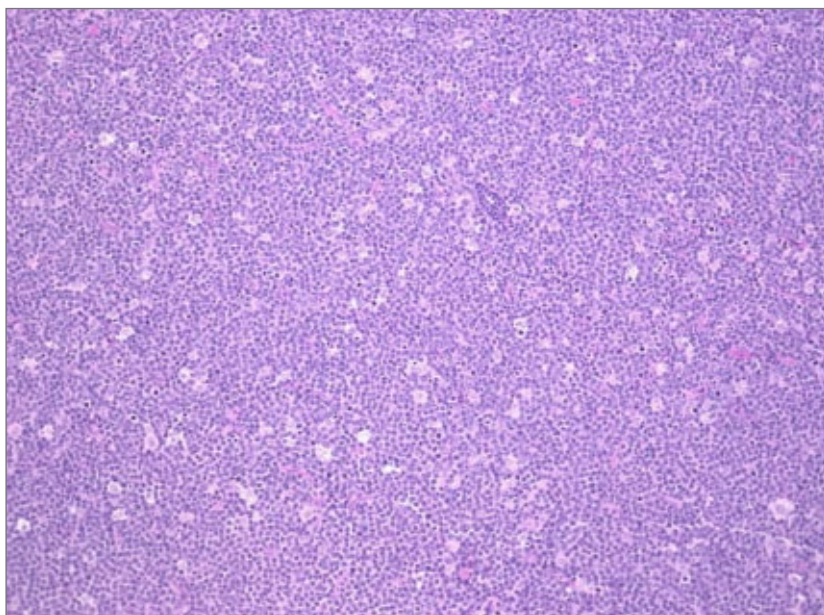
Se produce principalmente en pacientes infectados con VIH. Información acumulada desde entonces indica que el linfoma tipo Burkitt representa el 30-40% del LNH en pacientes VIH positivo<sup>41</sup>. También ocurre en los receptores de aloinjerto. Cuando se producen en los receptores de trasplante suele ocurrir después de un intervalo relativamente largo tras el trasplante (media 4,5 años)<sup>42, 43</sup>.

El linfoma tipo Burkitt clásico se encuentra en los casos endémicos y en la mayoría de los casos esporádicos que afectan a los niños.

Histológicamente, los tumores de Burkitt están compuestos de células monomórficas, de tamaño mediano con núcleos redondos, nucléolos múltiples y relativamente abundante citoplasma basófilo, lo que puede dar a las células una apariencia de «cohesión». Estos tumores tienen una tasa muy alta de proliferación, además de una alta tasa de muerte celular (apoptosis). Presentan por tanto un alto índice mitótico, siendo el anticuerpo mononuclear Ki-67 superior al 95%<sup>44</sup>.

Es característico el patrón en «cielo estrellado» (Figura 20) configurado por histiocitos que fagocitan los detritus celulares producidos por el alto índice de crecimiento celular. Aunque es característico, no es patognomónico del LB<sup>44</sup>.





**Figura 20.** Patrón en «cielo estrellado» del linfoma no Hodgkin tipo Burkitt.

El estudio inmunológico demuestra que se trata de células B maduras. Citogenéticamente se caracterizan por la presencia de una de las tres traslocaciones siguientes:  $t(8;14)$  (q24;q32),  $t(2;8)$  (p14;q24) y  $t(8;22)$  (q24;q11). La primera de ellas ocurre en el 85% de los casos y las otras dos en el 15%. La citogenética es necesaria para el diagnóstico del linfoma tipo Burkitt, debiendo existir la traslocación  $t(8;14)$  (q24;q32) o sus variantes o el reordenamiento del oncogén c-myc. En los casos donde el análisis citogenético no está disponible, no debe ser diagnosticado como LB sin un Ki-67 cercano al 100%<sup>44</sup>.

Todos los tipos de LB son neoplasias de células B maduras que expresan marcadores como los antígenos CD19, CD20, CD22, CD79a, así como inmunoglobulina (Ig) de superficie de tipo M en más del 90%. Pero carecen de marcadores inmaduros como la transferasa terminal deoxinucleotidil (TdT) y el antígeno CD34, siendo positivo para BCL6 y CD10, y negativo para Mum-1, CD44, CD138 y BCL2<sup>44-46</sup>.

#### 4.2.2. Linfoma No Hodgkin Difuso de Células Grandes B

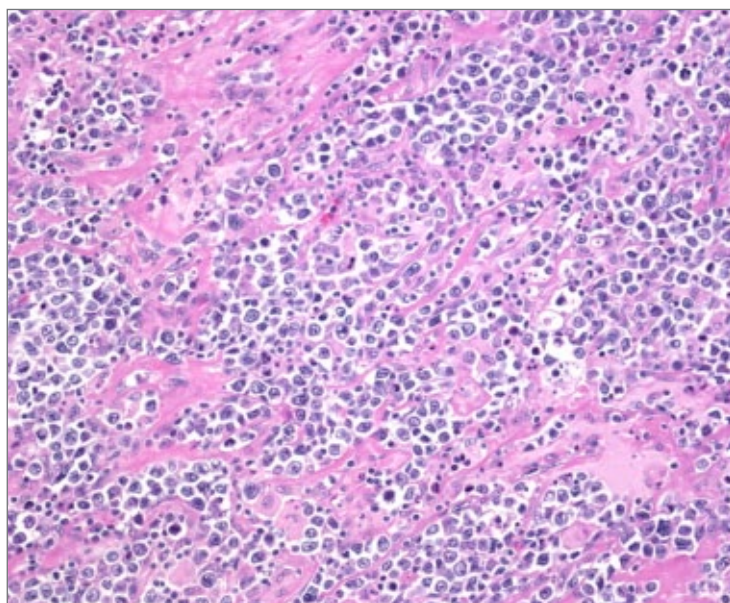
Se trata de un grupo heterogéneo de enfermedades que representan proliferaciones difusas de células grandes B maduras. Cada vez se identifican más subgrupos, como el linfoma de células grandes B mediastínico primario (LCGBMP), descrito por primera vez en 1981 y que parece tener su origen en las células B del timo. Las células tumorales expresan los antígenos CD79a, CD19, CD20 y CD22, pero no CD5 ni CD10. Característicamente no expresan Ig G y son negativos para CD21. Este subgrupo podría tener un peor pronóstico<sup>47</sup>.



El LNH DCG B está compuesto por células con un núcleo mayor que el de los histiocitos. El citoplasma es basófilo con nucléolos prominentes. La mayoría de los tumores muestran una mezcla de células que más o menos se asemejan a centroblastos, inmunoblastos y, con menos frecuencia, células multilobuladas similares a las células T de los LACG. Es frecuente que exista cierto grado de fibrosis (Figura 21).

Las células neoplásicas son positivas para los antígenos CD19, CD20 y CD79a, y generalmente expresan Ig monoclonales de superficie, aunque la pérdida de estas Ig de superficie ocurre en algunos casos. Nunca expresan marcadores de células inmaduras como CD34 o TdT. El LNH DCG B difiere del LB por su tamaño nuclear más heterogéneo y porque tiene una menor fracción de proliferación<sup>48</sup>.

Las traslocaciones cromosómicas más frecuentes afectan a los genes Bcl-6 y Bcl-2. Entre un 5-10% de los casos presentan traslocaciones 8;14 o alguna variante que los aproxima en su base molecular a los LB. Los LNH DCG B presentan reordenamientos de los genes de las cadenas ligeras y pesadas de las Ig.



**Figura 21.** Linfoma no Hodgkin B de células grandes con esclerosis.

#### 4.2.3. Linfoma No Hodgkin Linfoblástico

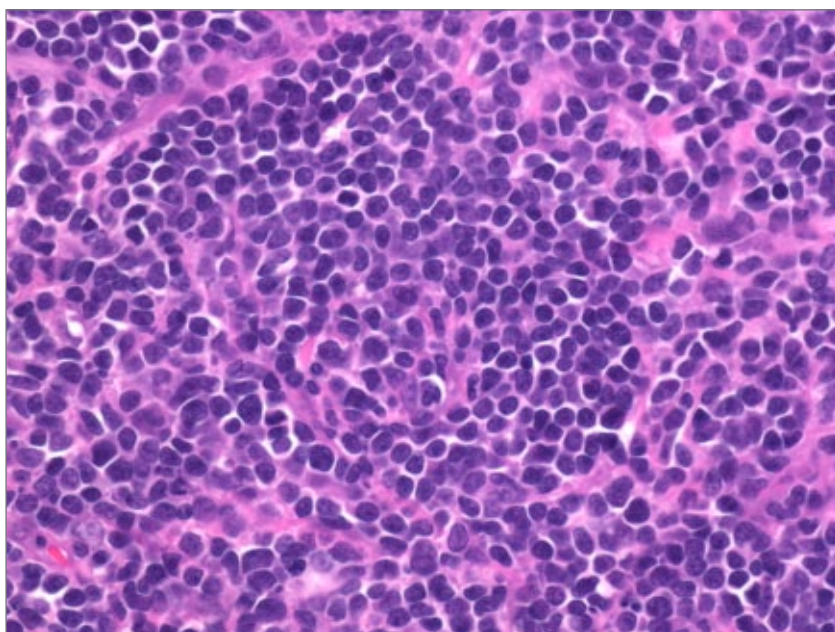
Su morfología es indistinguible de la leucemia linfoblástica (Figura 22). Varios grupos de estudio, incluyendo el grupo de Berlín-Frankfurt-Münster (BFM) hacen la distinción entre la leucemia y el linfoma en base a la extensión en médula ósea (MO). Los pacientes con linfoblastos < 25% en MO y sin blastos periféricos son diagnosticados de LL, mientras que si existe una infiltración en médula ósea > 25% son considerados leucemia<sup>49</sup>.

La mayoría (>90%) son inmunofenotipo T y sólo un pequeño porcentaje de extirpe B. Estos últimos con frecuencia presentan afectación cutánea.

La mayoría de las teorías patogénicas se basan en los estudios realizados en leucemias linfoblásticas T. Los LL característicamente expresan TdT, a diferencia del resto de los linfomas, excepto el LL B. Además de TdT, CD34 y CD99 también se expresan en cierta proporción del LL T<sup>38, 49</sup>. La expresión de TdT refleja la inmadurez del tipo celular neoplásico. Este marcador no es exclusivo de una neoplasia linfoide, ya que otros tumores infantiles lo expresan (por ejemplo el meduloblastoma)<sup>50</sup>. Los LL T expresan con mayor frecuencia CD7, CD2 y CD5, mientras que CD3 está presente en el citoplasma (cyCD3) o en la superficie (sCD3). También pueden expresarse CD4 y CD8<sup>49</sup>.

Al igual que en el LB, los LL T se caracterizan por la existencia de anomalías citogenéticas que causan la activación de factores de transcripción debido a traslocaciones específicas en los genes del receptor de las células T (Tabla 3).

Los LL B representan en ocasiones un dilema diagnóstico. Es importante identificar con precisión a esta entidad, ya que puede confundirse con un tumor maligno de células B maduras. Por lo general, el LL B expresa TdT, así como un fenotipo de precursores B más inmaduro y no suelen expresar Ig de superficie<sup>51</sup>.

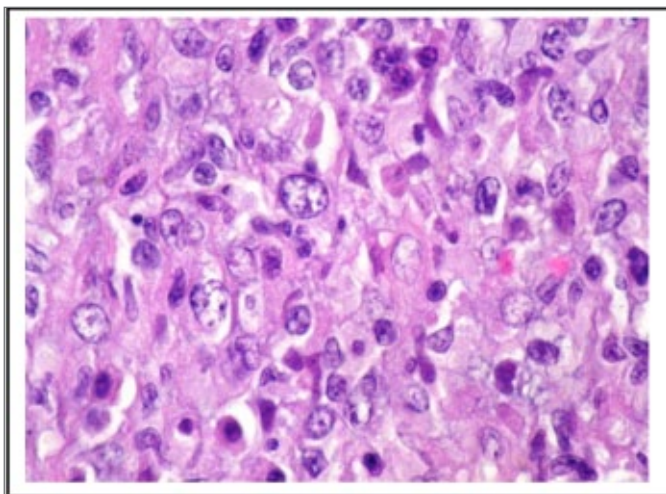


**Figura 22.** Linfoma no Hodgkin linfoblástico.

#### 4.2.4. Linfoma No Hodgkin Anaplásico de Células Grandes

Se trata de un grupo heterogéneo compuesto en su mayoría por células T, pero en ocasiones puede tener un origen no B no T. Las células son grandes, con núcleos en forma de herradura o multinucleadas, con nucléolos prominentes o múltiples. Las células tumorales son CD30+ y existe predominio de participación de las áreas intrasinusoidal y paracortical de ganglios linfáticos (Figura 23).

El LACG con frecuencia asocia anomalías citogenéticas que implican el locus del receptor de la proteína tirosin quinasa del linfoma anaplásico (ALK) en el cromosoma 2, en su mayoría representada por la t(2;5) (p23;q35)<sup>52</sup>. Esta traslocación yuxtapone el gen que codifica ALK con elementos reguladores del gen que codifica la nucleofosmina (NPM), una fosfoproteína nucleolar no ribosomal. En raras ocasiones, el gen ALK está involucrado en otras traslocaciones t(1;2), t(2;3), inv(2), y t(2;22). Es importante destacar que la expresión de la proteína ALK puede ser detectada por inmunohistoquímica. El uso de anticuerpos monoclonales y policlonales para la detección de estas proteínas ayuda en el diagnóstico. Los niños con LACG ALK positivos parecen tener un mejor pronóstico que aquellos con otros tipos de LNH DCG B<sup>51</sup>.



**Figura 23.** Linfoma no Hodgkin anaplásico de células grandes (CD30 +, ALK -).

## 5. CLÍNICA DEL LINFOMA PEDIÁTRICO

### 5.1. CLÍNICA DE LA ENFERMEDAD DE HODGKIN

La manifestación clínica más frecuente de la EH es la afectación ganglionar. Generalmente se presentan con adenopatía cervical o supraclavicular, de consistencia gomosa, no dolorosa y sin signos inflamatorios asociados. Aunque el crecimiento suele ser lento, si ha crecido rápidamente puede ser sensible a la palpación. En una revisión de 381 pacientes pediátricos tratados con protocolos de la Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátrica (SEHOP) entre los años 1993-2004, el 75% de los pacientes tenían adenopatías periféricas palpables. En esta revisión por orden de frecuencia se encontraban en primer lugar las cervicales y supraclaviculares, seguida de las axilares y posteriormente las inguinales (Tabla 4). La afectación infradiafragmática primaria es muy poco frecuente, ocurriendo sólo en el 3% de los casos<sup>48, 53</sup>. La afectación del tejido linfoide del anillo de Waldeyer es también infrecuente a menos que se asocie a linfadenopatía cervical en la zona superior. Otro dato a tener en cuenta es el tejido amigdalar asimétrico en un paciente con EH, ya que debería considerarse sugestivo de enfermedad.

**Tabla 4.** Afectación Tumoral y Sintomatología B. Revisión Pacientes incluidos en Protocolos SEHOP

Total de pacientes: 100	%
Adenopatías periféricas:	75
• Cervicales y supraclaviculares	70
• Axilares	12
• Inguinales	3
• Otras	6
Mediastino	65
Adenopatías abdominales	10
Hepatomegalia	6
Esplenomegalia	6
Hepatoesplenomegalia	4
Extralinfático	15
Ósea	4
Médula ósea	0,2
Pulmón	7
Gran masa tumoral	36
Síntomas B:	26
• Fiebre	17
• Sudoración	13
• Pérdida de peso	12

La afectación mediastínica se da en dos tercios de los pacientes, pudiendo causar tos, síndrome de vena cava superior (SVCS) (edema en esclavina, ortopnea, circulación colateral y sufusión conjuntival) o síndrome de Claude Bernard-Horner (miosis, ptosis palpebral y anhidrosis). La afectación mediastínica es más frecuente en adolescentes y adultos jóvenes que en niños de menor edad (75% vs 33%)<sup>54</sup>. El derrame pleural o pericárdico es mucho menos frecuente que en los LNH y se deben generalmente a gran masa mediastínica con obstrucción linfática secundaria<sup>55</sup>. Se considera afectación ganglionar *bulky* o de gran masa tumoral, cuando es mayor de 10 cm en niños mayores de 12 años o 5 cm en menores de esta edad.

Puede existir esplenomegalia, hepatomegalia o ambos, aunque en menor proporción que en los LNH<sup>56</sup>. El bazo está afecto en el 30-45% de los pacientes, aún cuando el tamaño y las pruebas de imagen sean normales.

Una cuarta parte de los pacientes se presentan con síntomas B (fiebre inexplicada, pérdida de peso mayor al 10% en 6 meses y sudoración nocturna)<sup>57</sup>. El prurito, aunque se trate de un síntoma comúnmente observado, no se considera un síntoma B. Ocurre más frecuentemente en casos de enfermedad avanzada, acompañando a otros síntomas sistémicos. Parece ser causado por colestasis o por neuropatía sensorial periférica y se resuelve cuando se trata la EH<sup>48</sup>.

Otro síndrome inusual asociado a la EH en adultos es el dolor inducido por el alcohol. Suele aparecer en la zona ganglionar tras la ingesta de bebidas alcohólicas<sup>48</sup>.

Los hallazgos de laboratorio suelen ser inespecíficos. Podemos observar leucocitosis con neutrofilia, linfopenia, eosinofilia y monocitosis. La anemia puede indicar la presencia de enfermedad avanzada. Se han observado trastornos autoinmunes asociados en algunos pacientes, como anemia hemolítica, púrpura trombopénica idiopática (PTI) o síndrome nefrótico<sup>55</sup>. La elevación de la velocidad de sedimentación globular (VSG), cupremia y ferritinemia reflejan la activación del sistema mononuclear fagocítico, que puede servir como test inespecífico para control de seguimiento de la EH. La proteína C reactiva (PCR) es otro reactante de fase aguda, que parece tener implicaciones pronósticas y en el seguimiento<sup>58</sup>. Las anomalías del sistema inmune en el momento del diagnóstico de la EH pueden persistir durante y después del tratamiento<sup>56</sup>.



## 5.2. CLÍNICA DEL LINFOMA NO HODGKIN

Los LNH infantiles se presentan de forma muy heterogénea, dependiendo del subtipo histológico, el estadio de la enfermedad y la localización. Son tumores de muy rápido crecimiento y a veces se manifiestan de forma muy aguda por lo que en dos tercios de los casos se presentan de forma diseminada al diagnóstico (afectación de MO, SNC, o ambos). La presencia de parálisis de pares craneales o pleocitosis en el líquido cefalorraquídeo (LCR) sugiere diseminación al SNC. La presencia de pancitopenia sugiere la afectación de la MO. Los síntomas iniciales pueden ser inespecíficos como tos, dolor abdominal, vómitos y adenomegalias<sup>56</sup>.

### 5.2.1. Linfoma tipo Burkitt

Representa el 40% de los LNH en los niños. Según la clasificación de la WHO podemos distinguir entre LB y LB atípico. En los niños no se observa diferencia en la presentación clínica de los dos tipos y se consideran iguales para el tratamiento. La localización más frecuente y los patrones de extensión son diferentes entre las formas endémica y esporádica.

El LB endémico se localiza más comúnmente en la mandíbula asociado o no a afectación orbitaria. La enfermedad abdominal también es muy frecuente pero sobre todo afecta a mesenterio y omento más que a íleo y ciego. Podemos ver con frecuencia la infiltración de uno o ambos ovarios pero es más rara la enfermedad testicular.

El LB esporádico es raro que afecte a la médula ósea al diagnóstico y en recaídas, pero el SNC se afecta en un tercio de los pacientes. La afectación de SNC se presenta con cefaleas, hipertensión intracraneal por infiltración meníngea, pares craneales o tumor epidural aislado y paraplejia. La localización abdominal es la más común. Lo más típico es encontrar niños entre 5-10 años con dolor y distensión abdominal, náuseas y vómito, hemorragia digestiva o perforación intestinal. En el 25-30% de los casos se palpa una masa en fosa iliaca derecha o bien se presentan como un abdomen agudo causado por invaginación intestinal (a nivel ileo-cecal).

### 5.2.2. Linfoma Difuso de Células Grandes B

Representa el 15-20% de los LNH en los niños. Tiene un patrón de presentación clínica más heterogéneo que el LB. A diferencia de éste, la MO y SNC se afectan raramente, en menos del 5% de los pacientes. En niños y adolescentes generalmente se presenta como enfermedad extranodal diseminada, con primario abdominal, mediastínico y cabeza y cuello<sup>11</sup>, aunque el hueso se afecta con relativa frecuencia. En los adultos, sin embargo, la localización extranodal más común es gastrointestinal, siendo más raro a nivel testicular, tiroides, anillo de Waldeyer, riñones, glándulas adrenal, etc. Más frecuente en niños, con una proporción niño:niña de 1,7:1. En las niñas mayores de 15 años tiene peor pronóstico. Aunque se presenta de forma esporádica, la inmunosupresión es un factor de riesgo significativo.

### 5.2.3. Linfoma de Células Grandes B Mediastínico Primario

Es una entidad diferente. Afecta sobre todo a mujeres jóvenes, en la 3<sup>a</sup>-4<sup>a</sup> década de la vida y son localmente invasivos.

### 5.2.4. Linfoma Linfoblástico

Representa el 15-20% de todos los LNH en la infancia y comparten muchas características clínicas y biológicas con las LLA. El 90% tienen inmunofenotipo T y clínicamente manifiestan<sup>48</sup>.

- Masa cérvico-mediastínica (50-70%).
- Derrame pericárdico y derrame pleural, provocando compromiso hemodinámico.
- Si existe obstrucción de vena cava superior: tos, polipnea, ortopnea, sudoración y edema de cara, cuello y miembros superiores.
- Afectación infradiafragmática: es rara. A veces puede incluir hepato-esplenomegalia, infiltración renal y adenopatías retroperitoneales.
- Afectación del SNC: rara al diagnóstico.
- Afectación de MO: no es infrecuente en el momento del diagnóstico. Si se observan más del 25% de blastos se hace el diagnóstico de LLA.
- Menos del 2% de los varones afectados presentan infiltración testicular con tumor testicular no doloroso.



En contraste con los LL tipo T, los niños y adolescentes con LL B suelen tener una enfermedad limitada, incluyendo piel (sobre todo en cuero cabelludo), hueso y ganglios periféricos. Aunque la MO no suele estar infiltrada, parece que el patrón de recaída más frecuente se debe a enfermedad microscópica en MO<sup>48</sup>.

#### 5.2.5. Linfoma Anaplásico de Células Grandes

Representa el 15-20% de los LNH en los niños. Tiende a la afectación ganglionar y las localizaciones extranodales más frecuentes son la piel, tejidos blandos y hueso. Podemos ver dos formas clínicas: la forma cutánea primaria y la forma sistémica.

El primario cutáneo puede ser difícil de distinguir de la papulosis linfoide y ambos son muy raros en niños. Pueden coexistir la papulosis linfoide y el linfoma anaplásico de células grandes cutáneo. Los nódulos cutáneos son generalmente mayores de 2 cm y pueden ser únicos o múltiples y estar ulcerados.

Esta entidad se diferencia de las formas sistémicas porque las células neoplásicas no expresan EMA o ALK. Estos niños pueden ser observados con seguridad sin un tratamiento específico.

En las formas sistémicas, la presentación clínica puede ser muy variable, pero con frecuencia presentan síntomas constitucionales como astenia, fiebre y pérdida de peso. La localización más frecuente son los ganglios periféricos, adenopatías mediastínicas y la localización extranodal como la piel, tejidos blandos y hueso. La afectación cutánea es la localización extranodal más frecuente y es más común en estos casos que en otros tipos de linfomas. La afectación ósea es también muy común y multifocal en al menos el 10% de los pacientes. La infiltración de SNC y MO es más rara.

## 6. DIAGNÓSTICO DEL LINFOMA PEDIÁTRICO

### 6.1. DIAGNÓSTICO DE LA ENFERMEDAD DE HODGKIN

En el proceso diagnóstico de la EH, existen dos objetivos fundamentales, el primero es el diagnóstico de certeza, para lo cual es necesaria la biopsia de la lesión, y el segundo la estadificación correcta (conocer de forma precisa la extensión tumoral y la distribución anatómica de ésta), ambos necesarios para establecer un pronóstico y planear el tratamiento más adecuado. La biopsia del ganglio sospechoso debe aportar tejido suficiente, que permita establecer el diagnóstico y el subgrupo histológico, realizándose generalmente biopsia excisional. Si la afectación es extranodal, es conveniente biopsiar también el ganglio adyacente.

Para conocer el estadio son necesarias la historia clínica detallada que nos da información de la existencia de síntomas B, la exploración física minuciosa haciendo hincapié en las regiones ganglionares y diversas pruebas de imagen<sup>56</sup> tal y como se muestra en la Tabla 5.

La radiografía de tórax antero-posterior (A-P) y lateral proporciona información preliminar sobre la afectación del mediastino y los pulmones. La enfermedad de *bulky* mediastínica se suele considerar cuando ocupa más de un tercio de la cavidad torácica.

La ecografía (Eco) tiene un importante papel en la evaluación inicial y en el seguimiento de los ganglios linfáticos superficiales, siendo también útil para valorar los ganglios abdominales y los órganos parenquimatosos. Sin embargo, puede verse artefactada por la obesidad del paciente o el meteorismo intestinal.

La tomografía computerizada (TC) permite detallar la evaluación del mediastino, pared torácica, parénquima pulmonar, pleura y pericardio. La TC de cuello debería ser realizada en cualquier paciente con afectación ganglionar cervical, para evaluar mejor el anillo de Waldeyer. La TC abdominal es efectiva para detectar ganglios abdominales y pélvicos agrandados, así como la afectación de órganos parenquimatosos<sup>59</sup>. La técnica de imagen estándar para realizar la estadificación de la EH es la TC de cuello, tórax, abdomen y pelvis. Ésta permite documentar la extensión de la enfermedad a nivel ganglionar, extranodal, enfermedad *bulky* y las metástasis<sup>60</sup>.

La resonancia magnética nuclear (RMN) es también útil para valorar el mediastino, el abdomen y la pelvis. TC o RMN pueden sugerir afectación esplénica o hepática cuando estos órganos aparezcan agrandados y con áreas de densidad anormal<sup>61</sup>.

La gammagrafía (GG) ósea con  $^{99m}\text{Tc}$  Tecnecio-difosfonatos (GG ósea) para evaluar las metástasis óseas, debe ser recomendada sólo en niños con dolor óseo, elevación de la fosfatasa alcalina (FA) o enfermedad extranodal. El estudio debe ser complementado con radiografía simple (Rx) de las áreas afectas<sup>48</sup>.

La GG con  $^{67}\text{Ga}$  Galio-citrato es útil en la localización de la enfermedad, con una sensibilidad del 95% en el diagnóstico y de un 98% en las recurrencias<sup>62</sup>. Pero puede presentar falsos negativos (FN), ya que no detecta pequeños volúmenes de enfermedad especialmente en abdomen, existiendo el riesgo de infraestadiar a los pacientes<sup>54</sup> y se han descrito también un alto índice de falsos positivos (FP), ya que en ocasiones es difícil diferenciar las lesiones inflamatorias de las linfomatosas, pudiendo captar también el timo normal.

En los últimos años la tomografía por emisión de positrones con 2-desoxi-2-[ $^{18}\text{F}$ ] fluoro-D-glucosa (PET- $^{18}\text{F}$ FDG) se ha incorporado al diagnóstico, estadificación, a la valoración de la respuesta al tratamiento y el seguimiento de los linfomas, aspecto que trataremos específicamente en el apartado I.11.

La biopsia de médula ósea (BMO) es recomendada sólo en los pacientes con estadios avanzados (III y IV), los que presentan síntomas B o alteraciones en la analítica que sugieran infiltración<sup>63</sup>.

**Tabla 5.** Resumen de las Pruebas necesarias al Diagnóstico

1. <b>Examen físico:</b>	tamaño de los ganglios afectados en las diferentes áreas.
2. <b>Estudios de laboratorio:</b>	hemograma, VSG, PCR, perfil básico, hepático y renal, FA, LDH, cupremia y ferritinemia.
4. <b>Estudio inmunológico:</b>	en pacientes con antecedentes personales de infecciones recurrentes, enfermedades autoinmunes o inflamatorias o antecedentes familiares de inmunodeficiencias.
3. <b>Pruebas de imagen:</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Radiografía de tórax AP y lateral para valoración del mediastino.</li> <li>- Ecografía abdominal.</li> <li>- TC cuello, tórax, abdomen y pelvis.</li> <li>- Gammagrafía con <math>^{67}\text{Ga}</math> Galio o PET-<math>^{18}\text{F}</math>FDG.</li> <li>- Gammagrafía ósea con <math>^{99m}\text{Tc}</math> Tecnecio-difosfonatos en casos de dolor óseo, elevación de fosfatasa alcalina o enfermedad extranodal.</li> </ul>
4. <b>Biopsia ganglionar:</b>	para establecer el diagnóstico y el subtipo histológico.
5. <b>Biopsia de médula ósea:</b>	en pacientes con estadio clínico III-IV de enfermedad o síntomas B.

VSG: velocidad de sedimentación globular; PCR: proteína C reactiva; FA: fosfatasa alcalina; LDH: lactato deshidrogenasa; AP: antero-posterior.

## 6.2. DIAGNÓSTICO DEL LINFOMA NO HODGKIN

El diagnóstico correcto es fundamental para establecer el adecuado tratamiento adaptado al subtipo histológico. El diagnóstico de LNH se basa en los estudios histológicos, inmunofenotípicos, citogenéticos y de biología molecular de una muestra apropiada de tejido obtenida mediante biopsia, punción aspiración con aguja fina (PAAF) o citología de líquidos corporales específicos (pleural, pericárdico o peritoneal) tal y como muestra la Figura 24. Dado el rápido crecimiento del LNH, el diagnóstico debe hacerse con prontitud y sin poner en riesgo al niño, empleando en la medida de lo posible el procedimiento menos invasivo. Hay que tener especial precaución en pacientes con masa mediastínica, ya que conllevan un importante riesgo anestésico<sup>56, 64</sup>.

Una vez que el diagnóstico de linfoma está establecido, es necesario determinar la extensión y las localizaciones de la enfermedad para evaluar el pronóstico y realizar el plan de tratamiento. Para evaluar el grado de extensión son necesarios estudios de MO, LCR, Eco, TC toraco-abdomino-pélvico, GG ósea y como hemos dicho anteriormente en los últimos años se ha incorporado la PET-<sup>18</sup>FDG en la estadificación inicial de los LNH<sup>59</sup>.

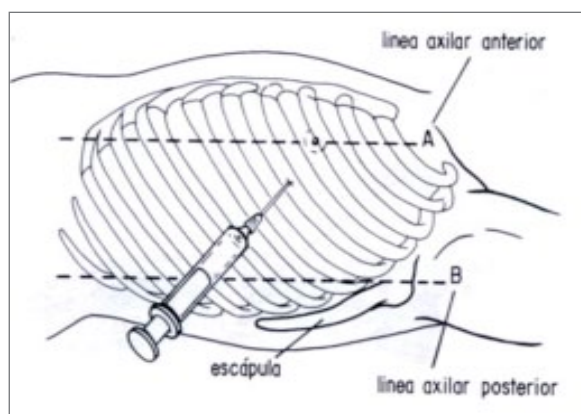


Figura 24. Toracocentesis.

## 7. ESTADIFICACIÓN DEL LINFOMA PEDIÁTRICO

Todos los órganos pueden estar involucrados en alguna etapa de la enfermedad, incluyendo el SNC, cabeza y cuello, tórax, abdomen, las gónadas, y el hueso. Sin embargo, la afectación nodal y esplénica es más común en la EH, mientras que la participación extranodal es más frecuente en los LNH.

El sistema de estadificación en niños con linfoma fue diseñado para incluir a los pacientes en grupos de riesgo y determinar así la terapia más óptima.

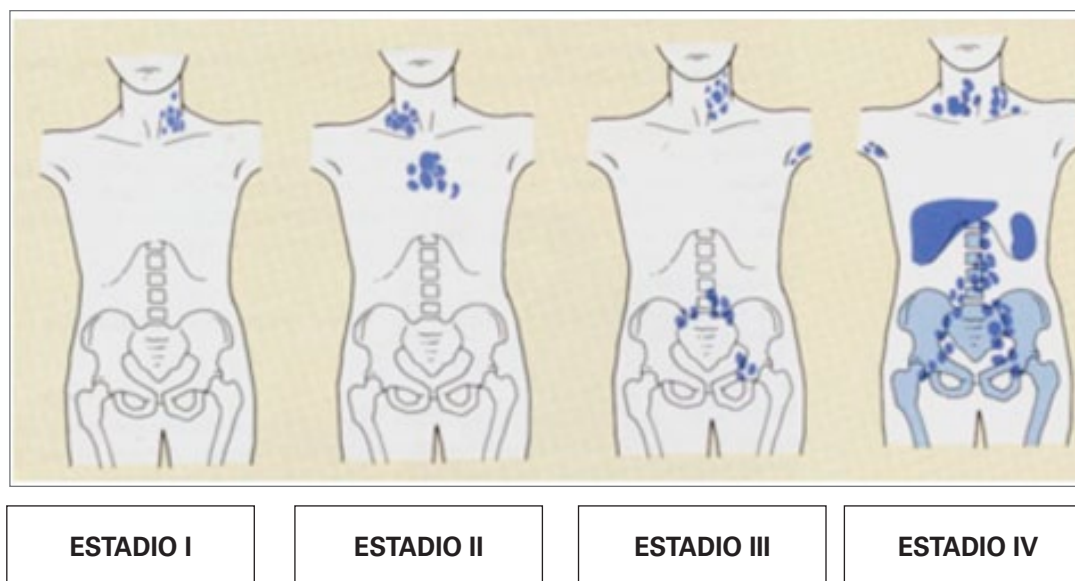
### 7.1. ESTADIFICACIÓN DE LA ENFERMEDAD DE HODGKIN

En la EH se utiliza el sistema de estadificación de Ann Arbor, que fue adoptado en 1971 y está basado en la forma de diseminación de un área ganglionar a otra adyacente típica en la EH (Figura 25). Posteriormente se incorporaron las modificaciones de Cotswolds en 1989. Dicha modificación divide al grupo III en dos grupos (Tabla 6).

En los años 70, se realizaban laparotomías de rutina con esplenectomía para asegurar la estadificación por el patólogo. Los estudios mostraban que los estadios clínicos I y II eran sobreestadiados mediante laparotomía en un 20-30%. Sin embargo, este procedimiento podía asociar importantes complicaciones: sepsis tras esplenectomía, obstrucciones intestinales e incluso mortalidad, y además podía retrasar el inicio del tratamiento oncológico. Desde finales de los 90, gracias a la introducción de modalidades de tratamiento combinado y a los avances en las técnicas diagnósticas de imagen, se ha abandonado la estadificación quirúrgica en la EH<sup>11, 65, 66</sup>.

**Tabla 6.** Clasificación de Ann Arbor con las Modificaciones de Cotswolds

<b>Estadio I:</b> Una única región nodal o un único órgano extranodal (IE)
<b>Estadio II:</b> Dos o más regiones nodales en el mismo lado del diafragma o afectación localizada de un único órgano extranodal y 2 o más ganglios en el mismo lado del diafragma (IIE)
<b>Estadio III:</b> Afectación nodal en ambos lados del diafragma que pueden afectar también al bazo (IIIS) u otro órgano extranodal (IIIE) o ambos (IIIES)
III1: Con afectación esplénica o de ganglios hiliares, celiacos o portales
III2: Con afectación de ganglios paraaórticos, iliacos y mesentéricos
<b>Estadio IV:</b> Afectación difusa o diseminada de distintos órganos extralinfáticos
Subfijo A o B: Ausencia o presencia de síntomas B
Subfijo S: Afectación esplénica
Subfijo E: Afectación de una localización extranodal contigua al área nodal afecta
Subfijo X: Enfermedad bulky



**Figura 25.** Muestra la extensión de la enfermedad según estadios de la Clasificación de Ann Arbor.

## 7.2. ESTADIFICACIÓN DEL LINFOMA NO HODGKIN

El análisis del grado de extensión de la enfermedad trata de identificar grupos de riesgo. El grado de extensión puede ser evaluado por diferentes clasificaciones, siendo el esquema de clasificación más ampliamente utilizado para el LNH infantil el del St. Jude Children's Research Hospital (estadificación de Murphy) publicado por Murphy en 1989<sup>67</sup>. Los estadios I y II se consideran estadios limitados de la enfermedad, mientras que los III y IV representan enfermedad avanzada (Tabla 7). Esta clasificación es una modificación para los LNH de la clasificación de Ann Arbor de la EH. Es aplicable a todos los tipos histológicos de los linfomas. EL mayor problema de esta clasificación es la correcta identificación del riesgo de recaída de los pacientes del grupo III, ya que en este grupo se engloban pacientes con muy distinta masa tumoral.

**Tabla 7. Clasificación del Grado de Extensión de Murphy**

<b>I.</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Afectación extranodal aislada o de una sola cadena ganglionar, con exclusión de mediastino, abdomen o espacio epidural.</li> </ul>
<b>II.</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Afectación extranodal única asociada a afectación ganglionar regional</li> <li>Afectación de 2 ó más cadenas ganglionares en el mismo lado del diafragma</li> <li>2 localizaciones extranodales con/sin afectación ganglionar regional, en el mismo lado del diafragma</li> <li>Tumor gastrointestinal primario que puede ser resecable, con o sin afectación ganglionar mesentérica</li> </ul>
<b>III.</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Localización a ambos lados del diafragma</li> <li>Todas las localizaciones intratorácicas (mediastino, pleura, timo)</li> <li>Todas las localizaciones abdominales extensas</li> <li>Todas las localizaciones epidurales o paraespinales</li> </ul>
<b>IV.</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Afectación del SNC o invasión medular inicial, sean cuales sean las otras localizaciones</li> </ul>



## 8. PRONÓSTICO DEL LINFOMA PEDIÁTRICO

El pronóstico del linfoma ha mejorado gracias al desarrollo de nuevos tratamientos en las 2 últimas décadas<sup>68</sup>, presentando un amplio rango de SG a los 5 años, que varía desde el 75% en los LNH hasta el 90% en la EH<sup>69-71</sup>.

### 8.1. PRONÓSTICO DE LA ENFERMEDAD DE HODGKIN

A pesar de su incidencia relativamente baja y que tiene una alta tasa de curación, dado que la EH ocurre durante los años productivos de la vida constituye una importante fuente de morbilidad y mortalidad relacionada con el cáncer.

La EH es una enfermedad curable con una tasa de supervivencia superior al 90% (Tabla 8)<sup>9</sup>. Esto ha sido posible gracias a la introducción de regímenes de poliquimioterapia y las nuevas técnicas de irradiación. Un dato importante a tener en cuenta son las secuelas a largo plazo que pueden presentar los pacientes curados de una EH (cardiopulmonares, gonadales, segundas neoplasias, etc.). Por este motivo, es fundamental establecer regímenes de tratamiento que minimicen dichas secuelas, sin que por ello disminuyan las posibilidades de curación<sup>72, 73</sup>. Al diagnóstico, los pacientes son clasificados en grupos de riesgo basados en el estadio de la enfermedad y en la presencia de factores de riesgo: clínicos, biológicos y serológicos. En general, en los ensayos clínicos más recientes, se intensifican las terapias en los pacientes de alto riesgo para así mejorar el control de la enfermedad y se disminuye el tratamiento en los pacientes de bajo riesgo, para evitar o disminuir efectos secundarios. En pacientes de bajo riesgo, se han llevado a cabo numerosos estudios para investigar la reducción de la radioterapia (RT) y la quimioterapia (QT) para prevenir los efectos tardíos sin que esto afecte a las excelentes tasas de supervivencia. En los pacientes de riesgo intermedio y alto, muchos estudios han examinado la intensificación de los tratamientos para mejorar las tasas de SLE. Además, la evaluación de la respuesta con PET-<sup>18</sup>FDG puede ser particularmente importante en EH pediátrica, ya que puede permitir modificaciones del tratamiento para maximizar la eficacia y minimizar los efectos tardíos de la QT y la RT<sup>73, 74</sup>.

**Tabla 8.** Epidemiología de la Enfermedad de Hodgkin según Edad

	EH infantil	EH adolescentes y adultos jóvenes	EH adultos	EH en adultos mayores
<b>Edad</b>	≤ 14 años	15-35 años	≥ 35 años	≥ 55 años
<b>Prevalencia de EH</b>	10-12%	50%		35%
<b>Sexo ♀ : ♂</b>	2-3:1	1:1-1,3:1		1,2:1-1:1,1
<b>Histología:</b>				
Esclerosis nodular	40-55%	65-80%		35-40%
Celularidad mixta	30-45%	10-25%		35-50%
Depleción linfocítica	0-3%	1-5%		2-6%
EH PLN	8-20%	2-8%		7-10%
<b>VEB asociado</b>	27-54%	20-25%	34-40%	50-56%
<b>Otros factores de riesgo</b>	♂ , países en vías de desarrollo, bajo nivel socioeconómico, familias numerosas	Países desarrollados, alto nivel socioeconómico. Familias con pocos miembros.		
<b>Estadios al diagnóstico</b>	30-35% E III/IV 25% con síntomas B	40% con E III o IV 30-40% con síntomas B		55% con E III/IV 50% con síntomas B
<b>Supervivencia 5 años</b>	94% (< 20 años)	90% (< 50 años)		65% (> 50 años)

EH PLN: predominio linfocítico nodular; E: estadio

### 8.1.1. Categorización Pronóstica

Con el propósito de seleccionar la mejor terapia, los protocolos de tratamiento pediátricos dividen a los pacientes en grupos de riesgo, basados en el estadio clínico, alteraciones analíticas y la existencia de enfermedad *bulky*. Aunque algunos estudios en niños han demostrado efecto pronóstico adverso en función del sexo masculino, elevado número de leucocitos y anemia, éstos aún no se han incorporado en los protocolos pediátricos adaptados al riesgo<sup>75</sup>. Un *score* pronóstico similar al empleado en adultos por el *International Prognostic Factors Project (IPFP) on Advanced Hodgkin's disease*, no ha sido creado para los ensayos multicéntricos pediátricos. En los adultos se divide a los pacientes en tres o cuatro categorías en función de factores pronósticos como el estadio clínico, anemia, edad y la VSG<sup>9,76</sup>.

La estratificación más habitual por grupos de riesgo es:

- **Buen pronóstico:** Estadios I y II, en ausencia de factores de riesgo como síntomas B, histología desfavorable (esclerosis nodular o depleción linfocítica), alteraciones analíticas (anemia, linfopenia, hipoalbuminemia y elevación de la VSG), localizaciones desfavorables (mediastino, infradiafragmáticas, extranodal) o enfermedad *bulky*. A esto se une el tener una buena respuesta al tratamiento inicial. Este grupo tiene una SG en torno al 100%.

- **Mal pronóstico:** Pacientes de estadios IIIB y IV con o sin otros factores de riesgo. Presentan una SG del 60-80%.
- **Pronóstico intermedio:** El resto de pacientes. Tienen una SG del 80-95%.

## 8.2. PRONÓSTICO DEL LINFOMA NO HODGKIN

Los linfomas no Hodgkin pueden dividirse aún más en cánceres que tienen una evolución o curso indolente (de crecimiento lento) y aquellos que tienen una evolución dinámica (de crecimiento rápido). Estos subtipos se comportan y responden al tratamiento de distinto modo. Tanto la enfermedad de Hodgkin como los LNH se pueden presentar en niños y adultos, y el pronóstico y tratamiento dependen del estadio y el tipo de cáncer.

## 9. TRATAMIENTO DEL LINFOMA PEDIÁTRICO

### 9.1. TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE HODGKIN

En la actualidad, más del 90% de los niños diagnosticados de la EH obtienen la remisión completa (RC) y una supervivencia prolongada. Durante años, el tratamiento de la EH en el niño se basó en el concepto terapéutico del adulto, recibiendo dosis estándar de RT de 36-40 gray (Gy) con irradiación de campos tipo Mantel o «Y» invertida, lo que condicionaba importantes efectos secundarios, como las anomalías cosméticas y esqueléticas en niños prepuberales y a largo plazo la aparición de problemas orgánicos (toxicidad gonadal, cardíaca y pulmonar entre otras), y riesgo de segundas neoplasias (sobre todo cáncer de tiroides y de mama). El riesgo de cáncer de mama, como segunda neoplasia, es mayor para mujeres que recibieron dosis estándar de RT en campos que incluían el tejido mamario<sup>77-79</sup>. Las combinaciones poliquimioterápicas aparecidas en 1964, como el régimen MOPP (mecloretamina, vincristina, procarbazona y prednisona), posteriormente sustituido por COPP (ciclofosfamida, vincristina, procarbazona, prednisona) por ser menos tóxico y ABVD (doxorubicina, bleomicina, vinblastina y dacarbazina), permitieron en el niño un enfoque terapéutico dirigido a conseguir una alta tasa de supervivencia y una disminución de la morbilidad. Donaldson fue el primero en demostrar que el tratamiento combinado con MOPP y dosis bajas de irradiación en el campo afecto era eficaz y se asociaba a menor incidencia de efectos secundarios<sup>80, 81</sup>.

Como ya se ha comentado la EH es uno de los cánceres con más altos índices de supervivencia, pero como contrapartida con más altos índices de efectos tardíos a largo plazo. Por tanto, el objetivo del tratamiento es disminuir los efectos secundarios manteniendo altas tasas de supervivencia. Se realizan por tanto tratamientos enfocados en función del riesgo que detallaremos a continuación.

#### 9.1.1. Pacientes de Bajo Riesgo

Los pacientes de bajo riesgo son aquellos con enfermedad localizada de buen pronóstico (estadios I, IIA, sin afectación extranodal ni gran masa tumoral mediastínica).

La SG de los niños con estadios precoces IA o IIA excede el 90%. El tratamiento estándar consiste en combinaciones de QT, asociando posteriormente RT en los campos afectos. Diferentes estudios han intentado disminuir e incluso omitir la RT para minimizar los efectos adversos<sup>9</sup>. La variedad histológica EH PLN es tratada por algunos grupos exclusivamente con cirugía<sup>25</sup>. Detallamos a continuación los ensayos clínicos más relevantes.

El *Children's Cancer Group* (CCG) en el ensayo 5942 randomizó a 501 pacientes en dos brazos. Los pacientes con respuesta completa tras 4-6 ciclos de COPP/ABV (ciclofosfamida, vincristina, procarbazona, prednisona/adriamicina, bleomicina, vinblastina), se dividieron en un brazo que recibía 21 Gy y otro que no recibía RT. La SLE a 3 años en los pacientes del grupo 1 (estadios IA/IIA) fue del 100% para los pacientes que recibieron RT y del 89% para los que no la recibieron, no existiendo diferencias en la SG (100% en ambos). Aunque la SG es una excelente medida de resultados, en la EH la SLE es igual de importante, ya que para poder curar a los pacientes que recaen son necesarios tratamientos de rescate muy tóxicos que asocian un alto índice de efectos adversos. El autor concluye que existe un importante número de pacientes que pueden ser curados sólo con QT, pero que son necesarias mejoras en la asignación a los grupos de tratamiento, incluyendo otros factores pronósticos, así como la respuesta precoz a la QT<sup>79</sup>.

Donaldson y col. trataron a 110 niños con estadios I/IIA con 4 ciclos de VAMP (vinblastina, doxorubicina, metotrexato, prednisona), seguido de RT: 15 Gy (para respondedores completos) o 25 Gy (cuando existía muy buena respuesta parcial). La SLE y la SG a los 5 años fueron del 93% y 99%, respectivamente<sup>82</sup>.

El ensayo multicéntrico DAL-HD-95 realizado por el grupo alemán con la colaboración de otros grupos europeos, trataba a los pacientes con riesgo favorable con 2 ciclos de OPPA (vincristina, prednisona, procarbazona y doxorubicina) para niñas o 2 ciclos de OEPA (procarbazona reemplazada por etoposido) para niños, para así minimizar el efecto gonadotóxico de los agentes alquilantes en varones. La RT era omitida en pacientes que conseguían la RC tras la QT. El resto de pacientes recibían 20-35 Gy dependiendo de la respuesta a la QT. Concluyen que es posible una reducción a 20 Gy en pacientes con buena respuesta y que la omisión de la RT en pacientes con RC tras la QT es recomendada en estadios precoces. En futuros ensayos, la posibilidad de una selección más amplia de quimioterapia aislada debe ser evaluada para este grupo de pacientes<sup>83</sup>.

Otro dato importante a tener en cuenta es que varios regímenes de tratamiento han eliminado de forma exitosa el uso de agentes alquilantes en ambos sexos para los pacientes de riesgo favorable<sup>54</sup>.

El *Children's Oncology Groups* (COG) en su ensayo clínico AHOD 0431 para EH de bajo riesgo, postuló la hipótesis de que los pacientes de riesgo favorable (IA/IIA) pueden ser exitosamente tratados sin RT, si se consigue la RC después de 3 ciclos de QT (AVPC: doxorubicina, vincristina, prednisona, ciclofosfamida). Se estimaba que más de un 65% de los pacientes podrían ser tratados sin RT, reduciendo así el riesgo de efectos secundarios a largo plazo. La tasa de recaída de pacientes, cuya RC no fue confirmada mediante PET-<sup>18</sup>FDG, excedió las normas de suspensión y en diciembre de 2008 se suspendió el reclutamiento de pacientes<sup>84</sup>.

El protocolo del grupo español EH-SEOP.003 se basaba en el protocolo alemán, con QT consistente en OPPA/OEPA y COPP, seguida de RT en función de la respuesta al tratamiento (RC: fin de tratamiento; la buena respuesta parcial (BRP): 20-25 Gy en el campo afectado (RTIF); respuesta parcial (RP): 20-25 Gy RTIF con sobreimpresión hasta 35,5 Gy sobre tumor residual).

El *EuroNet-Paediatric Hodgkin's Lymphoma Group* (EuroNet PHL), estudio internacional Inter-grupo de la enfermedad de Hodgkin clásica en niños y adolescentes en el que participa el grupo español, plantea omitir la RT en pacientes que obtienen la RC tras 2 ciclos de OEPA.

Algunos estudios en adultos han tenido resultados similares, por ejemplo el estudio EORTC/GELA H9. El ensayo H9F fue diseñado para evaluar la reducción de la RT, incluyendo su omisión, después de 6 ciclos de EBVP (epirubicina, bleomicina, vinblastina, prednisona). El brazo de QT sola se suspendió debido a un alto grado de recaídas inaceptable. Estos resultados demostraron que la RC radiológica tras la QT no es suficiente para asegurar un buen control de la enfermedad sin riesgo de recidivas. En cambio, existían pocas diferencias entre administrar 20 ó 36 Gy<sup>85</sup>.

Después de los estudios realizados, podemos afirmar que la mayoría de los pacientes de riesgo favorable pueden ser curados sin RT, siempre que reciban un adecuado tratamiento QT. Para ello es necesario estratificar bien a los pacientes en grupos de tratamiento, probablemente añadiendo factores pronósticos, y adoptar la decisión de RT en función de la respuesta precoz, después de 1 ó 2 ciclos, documentada mediante PET-<sup>18</sup>FDG.

#### 9.1.2. Pacientes de Riesgo Intermedio o Alto Riesgo

Los pacientes de riesgo intermedio son aquellos que presentan un estadio IIB, III, afectación extranodal o una gran masa tumoral mediastínica. Los pacientes de alto riesgo presentan un estadios IIIB o IV.

Los resultados de los pacientes pediátricos con factores de riesgo desfavorables mejoran con la intensificación del tratamiento. El uso de RT en estadios avanzados difiere de los tratamientos de los adultos, ya que varios protocolos pediátricos realizan la irradiación en todas las áreas afectas al diagnóstico<sup>9,79</sup>.

El protocolo alemán HD-DAL90 para intermedio o alto riesgo, trataba con 2 ciclos de OPPA en niñas u OEPA en niños, seguido de 2-4 ciclos de COPP. Todos los pacientes recibían de 20 a 35 Gy de RT. La SLE a los 5 años en el intermedio y alto riesgo era de 93% y 86% respectivamente, siendo la SG 97% y 94%, ambas comparables a las observadas en el bajo riesgo<sup>86</sup>. Posteriormente en el ensayo HD-95 administraron la misma QT, pero omitiendo la RT en los que se obtenía la RC, se obtuvieron SLE en riesgo intermedio y alto del 87% y 83% respectivamente. Este estudio no recomendó la suspensión de la radioterapia en el riesgo intermedio y alto<sup>83</sup>.

El estudio del *Pediatric Oncology Group* (POG), POG 8725, randomizó a los pacientes con riesgo intermedio o alto con 8 ciclos de QT con MOPP/ABVD con o sin RT. La SLE fue del 80% y del 79% en las dos ramas del tratamiento, sin diferencias significativas en la SG. Sin embargo, no se evaluaron los efectos adversos a largo plazo del tratamiento<sup>87</sup>.

El protocolo CCG 5942 trataba a los pacientes de riesgo intermedio y alto con 6 ciclos de COPP/ABV, asociando 2 cursos de poliquimioterapia en los de alto riesgo. En los que se obtenía la RC se randomizaba entre recibir 21 Gy o no recibir más tratamiento. La SLE a 3 años fue mejor en los que recibían RT (93% vs 85%), no existiendo diferencia en la SG (98% vs 99%)<sup>79</sup>.

Ensayos pediátricos han usado megaterapia con trasplante de progenitores hematopoyéticos<sup>88</sup>.

Otro ensayo clínico con 98 niños y adolescentes con estadio IIB/IIIB *bulky* o estadio IV, fueron tratados inicialmente con 4 ciclos de dosis escalada de BEACOPP (bleomicina, etoposido, doxorubicina, ciclofosfamida, vincristina, procarbazona, prednisona) con una terapia adicional en función del sexo y la respuesta al tratamiento según lo determinado por TC. Niñas en las que se documentaba RC o BRP continuaban con 4 ciclos de COPP/ABV sin RT. Niños con RC o BRP continuaban con 2 ciclos ABVD, seguido de RT en campos afectos. Niños y niñas con RP o enfermedad estable (EE) recibían 4 ciclos adicionales de BEACOPP seguidos de RT. Con una media de seguimiento de 6,3 años, la SLE y la SG es de 94% y 97% respectivamente<sup>89</sup>.

En resumen, las tasas de supervivencia en la EH pediátrica son muy altas y los retos actuales de los diferentes protocolos de tratamiento son:

1. Reducir la toxicidad aguda y a largo plazo secundaria a la QT y RT.
2. Reducir la cantidad de tratamiento empleado en aquellos niños que están actualmente sobretratados. La mayoría de los pacientes de bajo riesgo pueden ser curados con tratamientos menos intensivos de QT y se puede además omitir la RT si la respuesta es completa tras los dos primeros ciclos de QT. Los pacientes de riesgo intermedio y los de alto riesgo requieren una QT más intensiva pero igualmente es importante conocer la respuesta precoz con el objetivo de omitir la RT si no fuera necesaria.

Es decir, que debemos optimizar los tratamientos teniendo en cuenta no solamente el estadio inicial, sino la respuesta precoz al tratamiento que podremos valorar con las técnicas de imagen.



## 9.2. TRATAMIENTO DEL LINFOMA NO HODGKIN

En los países desarrollados más del 80% de los niños con LNH pueden curarse con los tratamientos actuales, incluso los que se presentan con enfermedad avanzada. Sin embargo, los avances en la supervivencia no se deben tanto a la aparición de nuevos fármacos sino a los sistemas de clasificación más racionales, mejoras en la estratificación clínica de riesgo, los avances en los cuidados de soporte y la aplicación de un tratamiento más racional con el desarrollo de regímenes de quimioterapia más intensivos para la enfermedad avanzada. El futuro debe de ir hacia el desarrollo de nuevos agentes que aumenten la supervivencia y que reduzcan las secuelas agudas y a largo plazo.

La QT es la base fundamental del tratamiento de los LNH. El importante incremento en las tasas de supervivencia en los LNH ha sido gracias al desarrollo de regímenes de poliquimioterapia y su valoración a través de grupos cooperativos. Estos regímenes son diseñados en función de la actividad antitumoral de los fármacos, procurando un efecto sinérgico y no sumando toxicidades. Un aspecto importante es la prevención de la diseminación tumoral al SNC mediante el tratamiento profiláctico intratecal y la utilización de altas dosis de QT sistémica<sup>81</sup>.

La cirugía actualmente no se considera como terapéutica de entrada, quedando reservada para situaciones muy específicas como los casos de urgencia quirúrgica abdominal o resección tumoral completa de ganglios únicos. La cirugía por tanto, se reserva principalmente para el diagnóstico, el tratamiento de soporte (colocación de vías centrales) y el de las complicaciones<sup>48</sup>.

La RT no se considera tampoco un tratamiento de primera línea. Quedaría actualmente indicada en algunas situaciones de emergencia (síndrome de mediastino superior, compresión medular), en afectación neuromeningea, en cuidados paliativos y en linfomas óseos<sup>55</sup>.

Los niños y adolescentes con enfermedad localizada (estadio I y II) tienen una probabilidad superior al 95% de supervivencia con el uso de quimioterapia combinada, sin la utilización de RT concomitante. En caso de enfermedad avanzada (estadios III/IV, afectación de MO y SNC) tienen un 80-90% de tasa de supervivencia con regímenes de poliquimioterapia sin la necesidad también de añadir RT. Sin embargo, existen otros subgrupos con un peor pronóstico (50-70% de SG), entre los que se encuentran los LB con afectación combinada de MO y SNC, el LCGBMP y un subgrupo de pacientes con linfoma anaplásico de células grandes sistémico<sup>10</sup>.

Cada subtipo histológico va a precisar unos regímenes de tratamiento diferentes. A continuación realizaremos un resumen de los tratamientos en función del tipo de linfoma.

### 9.2.1. Linfoma tipo Burkitt, Linfoma Difuso de Células Grandes B y otros Linfomas B No Linfoblásticos

Los niños afectados de LB, DCG B y otros linfomas B no linfoblásticos se benefician de regímenes intensivos de poliquimioterapia de corta duración. Éstos incorporan altas dosis de ciclofosfamida y metotrexate, junto a antraciclinas y citarabina. Dado que el riesgo de recidiva en SNC es elevado, es necesaria la profilaxis intratecal. La duración del tratamiento es de cinco a ocho meses, ya que las recaídas más allá del año son poco frecuentes y el tratamiento de mantenimiento no se ha demostrado necesario. Los esquemas más empleados en Europa han sido los protocolos alemanes BFM y franceses (*Lymphomes Malins B*) (LMB)<sup>56</sup>. Según los resultados del estudio internacional randomizado realizado por el grupo FAB, FAB/LMB96, los niños y adolescentes con LNH B de riesgo intermedio que tienen una respuesta precoz y logran una remisión completa después de la primera consolidación se pueden curar con cuatro cursos de tratamiento<sup>90</sup>. Los adultos con LB se benefician de los tratamientos más agresivos diseñados para niños, pero a menudo no toleran muy bien los efectos secundarios de la QT intensiva<sup>44</sup>.

El anticuerpo monoclonal anti-CD20, rituximab (R), puede ofrecer nuevas opciones de tratamiento. La adición de rituximab mejora el pronóstico de los LNH B maduros agresivos del adulto, por el contrario aún no se ha establecido su papel en pediatría. Existen casos publicados en la literatura que avalan su uso y actualmente se están llevando a cabo estudios prospectivos para evaluar su actividad en la población pediátrica<sup>91</sup>.

En caso de recaídas el pronóstico es muy pobre. EL primer paso es evaluar si el tumor es quimiosensible, utilizando drogas que no se habían administrado en primera línea, como los platinos. Si se demuestra quimiosensibilidad se puede realizar trasplante de progenitores hematopoyéticos autólogo. El trasplante alogénico se reserva para las recidivas tras altas dosis de QT.

### 9.2.2. Linfoma No Hodgkin Linfoblástico

Los niños con LL deben ser tratados con regímenes similares a los diseñados para la LLA de alto riesgo de células T. Pero a diferencia de las leucemias linfoblásticas no existen parámetros validados como la respuesta a la prednisona, la respuesta en MO y el estudio de la enfermedad mínima residual. En consecuencia, no hay una estratificación de la intensidad del tratamiento según el riesgo individual del paciente, encuadrándose la mayoría en riesgo intermedio. Son necesarios ensayos clínicos para establecer los factores pronósticos que permitan reducir el tratamiento en el bajo riesgo e intensificarlo en el alto riesgo<sup>92</sup>. En la actualidad, los regímenes de tratamiento más utilizados son el del Memorial Sloan-Kettering (protocolo LSA2-L2 con modificaciones) y el del grupo alemán (BFM), que fueron diseñados originalmente para el tratamiento de niños con LLA<sup>64</sup>. El protocolo

conjunto de tratamiento en Europa es el EURO-LB, que se basa en el último protocolo del grupo alemán BFM. Este tratamiento incluye fase de inducción, consolidación, reinducción en los casos de alto riesgo y mantenimiento. Las drogas empleadas son corticoesteroides, vincristina, antraciclinas, L-asparaginasa, ciclofosfamida, metotrexato, citarabina, 6-mercaptopurina y 6-tioguanina. La duración del tratamiento debe ser de dieciocho a veinticuatro meses en total<sup>56</sup>.

La enfermedad refractaria y las recaídas son un importante obstáculo para la supervivencia a largo plazo de los niños con enfermedad avanzada. Para estos pacientes la supervivencia es inferior al 20%. Podemos aumentar el tiempo de supervivencia si tras conseguir remisión completa se realiza trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos. La mayoría de las recaídas se producen dentro de los 2 años siguientes al diagnóstico, pero podemos observar ocasionalmente recidivas tardías.

### 9.2.3. Linfoma No Hodgkin Anaplásicos de Células Grandes

En los LACG aún no se ha establecido claramente un tratamiento óptimo. Existen evidencias que los ALK positivos, más frecuentes en la población pediátrica que en los adultos, tienen mejor respuesta al tratamiento que los ALK negativos.

Los estadios I y II tienen una SLE mayor del 90% con tres ciclos CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona) sin RT. Para el tratamiento de niños con enfermedad más avanzada, se han realizado pulsos cortos de QT, que han demostrado su eficacia en los linfomas de células B, o modificaciones de protocolos de tratamiento para LLA de alto riesgo o de protocolos de LNHT<sup>93, 94</sup>. La QT incluye moderadas o altas dosis de metotrexato, dexametasona/prednisona, ifosfamida, ciclofosfamida, etoposido, citarabina, doxorubicina y quimioterapia intratecal. La SLE es del 75% para estadios III y IV. Un estudio de seguimiento con este régimen de QT ha demostrado que la QT intratecal podría ser eliminada si se administran altas dosis de metotrexato<sup>95</sup>. Se han publicado varios estudios con resultados favorables tras recaídas de LACG. Esto contrasta con el resultado menos optimista para los niños con recaída de LL o LB. En un interesante estudio realizado por el grupo francés, publican una excelente respuesta tras una segunda línea con vimblastina como agente único<sup>96</sup>.

En resumen, a pesar de los avances en el tratamiento de los LNH, con SLE que alcanza el 90% en los LB y más del 80% en los LL, el tratamiento condiciona efectos secundarios, entre los que se incluyen toxicidades diversas y segundas neoplasias, como la leucemia aguda no linfoblástica relacionada con el uso de epipodofilotoxinas. El desarrollo de tratamientos efectivos pero menos tóxicos es un notable reto. Es importante profundizar en el conocimiento de los factores clínicos o biológicos que predigan los fallos terapéuticos y, por lo tanto permitían, definir los subgrupos de pacientes que requieren tratamientos más agresivos o nuevas aproximaciones terapéuticas.

## 10. EFECTOS SECUNDARIOS TARDÍOS

Los efectos secundarios que hoy conocemos, son los provocados por los tratamientos empleados hasta los años 90. Una reciente revisión de la *Surveillance, Epidemiology, and End Result* (SEER), programa del *National Cancer Institut* (NCI), en un periodo de seguimiento de 25 años, demostró que en la EH, a diferencia de la mayoría de tumores, el descenso de la curva de supervivencia relativa no alcanza el *plateau* después de los 10 años del diagnóstico, sino que más bien se acelera. Esto pone de manifiesto la importancia de la vigilancia a largo plazo de estos pacientes<sup>97</sup>.

La mortalidad después de 25 años del diagnóstico de la EH, es debida fundamentalmente a complicaciones derivadas de los tratamientos (segundas neoplasias, cardiovasculares y pulmonares).

A continuación detallaremos los efectos secundarios tardíos más frecuentes:

### 1. Segundas neoplasias

Los niños y adolescentes tienen más riesgo de desarrollar estos tipos de cáncer que los supervivientes adultos<sup>27</sup>. El riesgo de desarrollar un segundo tumor a los 20 y 30 años del diagnóstico de la EH es del 10,6% y 26,3% respectivamente<sup>98</sup>. El riesgo de una tercera neoplasia es del 21%. La QT tipo MOPP fue la principal responsable de la leucemia aguda no linfoblástica y de síndrome mielodisplásico. Los alquilantes son los principales responsables de los linfomas y la RT de los tumores sólidos. Los segundos tumores más frecuentemente observados son: LNH, leucemia, cánceres gastrointestinales, melanoma, cáncer de tiroides y cáncer de mama<sup>27</sup>. Es de destacar que el riesgo de desarrollar cáncer de mama en las niñas irradiadas es 25 veces mayor que en la población general, siendo éste el tumor sólido más frecuente en las supervivientes de EH<sup>99</sup>.

### 2. Alteraciones endocrinas

Las más frecuentes son las gonadales y las de la función tiroidea. Los factores de riesgo incluyen la exposición acumulativa con fármacos alquilantes en combinación con la radiación directa de 20-30 Gy a los testículos o a los ovarios. En los varones tanto la QT como la RT afecta a la capacidad reproductiva. El fármaco principalmente responsable es la procarbazona, utilizada en diferentes protocolos de poliquimioterapia. El desarrollo puberal suele ser normal. Se recomienda criopreservación de semen en varones postpuberales para preservar la fertilidad, siendo todavía técnicas experimentales en prepúberes<sup>100</sup>. En las niñas los tratamientos de QT y RT pueden provocar signos de insuficiencia ovárica, sin embargo menos del 10% precisan tratamiento hormonal sustitutivo y el 90% tiene ciclos menstruales normales. Se recomienda ooforopexia siempre que se irradie la pélvis. Aunque todavía en experimentación, se realiza preservación de tejido ovárico previo al inicio de los tratamientos<sup>101</sup>.

Las principales alteraciones del tiroides son: hipotiroidismo, nódulos tiroideos, hipertiroidismo y carcinomas, siendo la principal responsable la RT<sup>102-104</sup>.

### 3. Alteraciones cardiopulmonares

Ambas secundarias a RT y QT, sobre todo cuando se combinan. Se producen cuando se administran dosis de RT sobre mediastino de 35 Gy y se asocian dos QT, la bleomicina como principal tóxico pulmonar y las antraciclina como principales cardiotóxicos<sup>105, 106</sup>.

### 4. Alteraciones del esqueleto y partes blandas

Cuando se aplica la RT por encima de 30 Gy en pacientes prepúberes, provoca hipoplasia en hueso y tejidos blandos. Si se administra sobre columna puede producir deformidades y disminución de la talla<sup>54</sup>. El uso de corticoides puede provocar necrosis avascular de huesos largos.

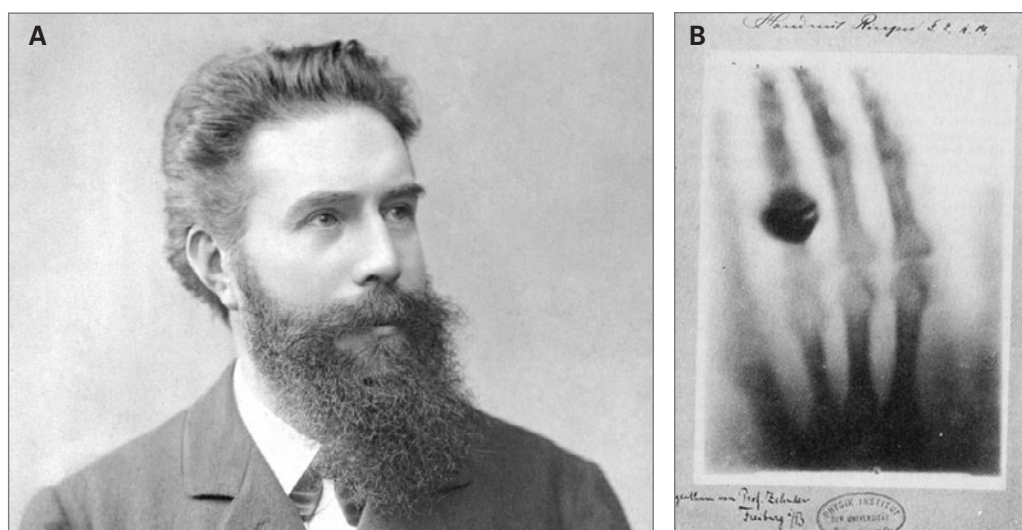
Los tratamientos empleados a partir de la década de los 90, tratan de disminuir o suprimir la RT y reducir la dosis o sustituir por otros los fármacos más tóxicos. Aunque todavía el seguimiento a largo plazo no es tan amplio en estos pacientes, se aprecia una importante disminución en la incidencia de estos efectos adversos descritos con anterioridad.

## 11. LA TOMOGRAFÍA POR EMISIÓN DE POSITRONES (PET)

### 11.1. ASPECTOS HISTÓRICOS Y GENERALES

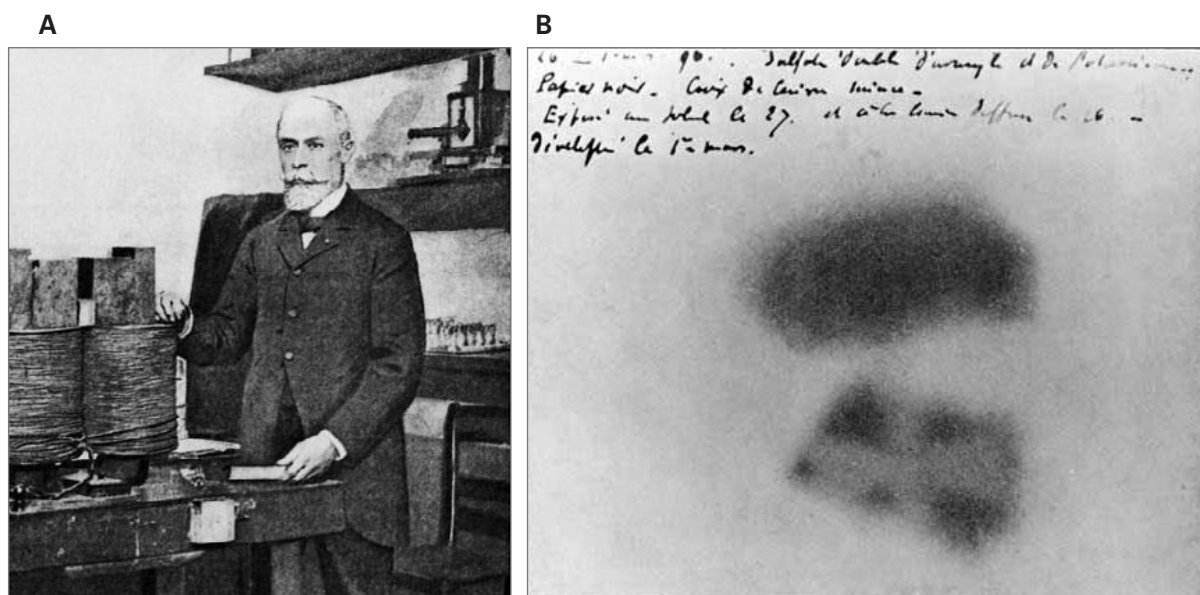
La especialidad de Medicina Nuclear comprende la realización de pruebas diagnósticas, tanto in vivo como in vitro, y la administración de tratamientos con fármacos radiactivos, mediante la utilización de fuentes radiactivas no encapsuladas, para el diagnóstico, el tratamiento y la investigación de las enfermedades. Sus aplicaciones fundamentales se basan en la interpretación de las variaciones fisiopatológicas y metabólicas de las funciones orgánicas, con aplicaciones en el diagnóstico en Oncología y Cardiología y en menor grado, aunque también de manera importante en otras áreas como la Endocrinología, la Neurología y la Nefrourología. La realización de análisis de laboratorio, empleando técnicas basadas en el uso de sustancias radiactivas como indicador analítico [radioinmunoanálisis (RIA)], y los tratamientos de enfermedades malignas y benignas aprovechando para ello distintas funciones metabólicas y empleando diferentes vías, completan los campos de aplicación de la Medicina Nuclear, que es además una herramienta formidable para la investigación preclínica, ya que permite el estudio de los fenómenos fisiopatológicos más diversos.

Tras el descubrimiento de los rayos «X» en noviembre de 1895 por Röntgen (Figura 26), Henri Becquerel en 1896 descubre en París la «radiactividad natural» al demostrar que las sales de uranio emitían unas radiaciones invisibles y espontáneas, que eran aún más penetrantes que los rayos «X», y que impresionaban las placas fotográficas y hacían que el aire condujera la electricidad (Figura 27).



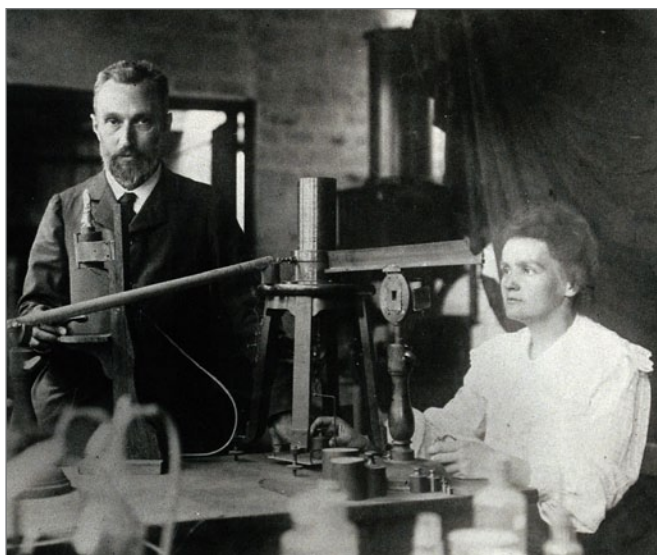
**Figura 26. A.-**Wilhelm Conrad Röntgen (1845-1923) físico alemán que fue galardonado en 1901 con el primer Premio Nobel de Física por el descubrimiento de los rayos «X». **B.-**Imagen de la primera radiografía de Röntgen de la mano izquierda de su esposa Ana Bertha Ludwig.





**Figura 27. A.-**Henri Becquerel (1852-1908), físico francés descubridor de la radiactividad y galardonado con el Premio Nobel de Física del año 1903, en su laboratorio. **B.-**Imagen de una plancha fotográfica de Henri Becquerel, que fue expuesta a la radiación de una sal de uranio. Se ve claramente la sombra de la Cruz de Malta colocada entre la placa y la sal de uranio.

Tras el descubrimiento de la radiactividad natural por Becquerel, en 1898 Pierre y Marie Curie aislaron otros dos elementos que emitían radiaciones parecidas al uranio, el radio ( $^{226}\text{Ra}$ ) y el polonio ( $^{210}\text{Po}$ ) y caracterizaron el fenómeno que originaba estas radiaciones denominándolo «radioactividad» y sentando así las bases para establecer sus aplicaciones médicas, los progresos en el conocimiento de la estructura del átomo, la radioquímica, los isótopos radiactivos artificiales y por último la energía atómica (Figura 28). En 1903 se otorgó conjuntamente a Henri Becquerel, Marie Curie y Pierre Curie, el premio Nobel de Física; además en 1911 Marie Curie recibió también el Nobel de Química.



**Figura 28.** Maria Salomea Sklodowska-Curie, conocida habitualmente como Marie Curie (1867-1934), física, matemática y química polaca, nacionalizada francesa, junto con su marido el francés Pierre Curie (1859-1906), en su laboratorio de París. Fue la primera mujer en recibir un Premio Nobel (1903), la primera persona en recibir dos Premios Nobel en distintas especialidades, Física y Química (1911), y la primera mujer en ser profesora en la Universidad de París.



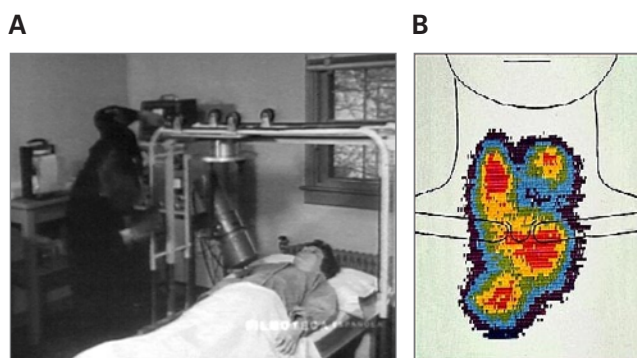
En 1913 George Von Hevesy inició el empleo de marcadores con radioisótopos naturales, y en 1922 Antoine Lacassagne descubre el principio de la autorradiografía. En 1934 Irene y Frédéric Joliot Curie, descubren la radiactividad artificial, y dan impulso a sus aplicaciones médicas (Figura 29). Se aprende así a fabricar isótopos radiactivos de la mayor parte de los elementos naturales.



**Figura 29.** Irene Joliot Curie (1897-1956), la hija mayor de Marie y Pierre Curie, y su marido Jean Frédéric Joliot (1900-1958) consiguen el Premio Nobel de Química en 1935.

La radiactividad se puede definir como la emisión de partículas subatómicas o simplemente de energía pura a partir de los átomos. La causa fundamental de la radiactividad o de las radiaciones en general no es otra sino un exceso de masa o energía que los átomos o los núcleos emiten a fin de liberarse del sobrante y obtener su estabilidad. Se puede clasificar en dos categorías principales: radiaciones ionizantes y radiaciones no ionizantes. La radiación no ionizante incluye todas las formas de radiación cuya manera primaria de interactuar con la materia no envuelve la producción de pares iónicos. Las radiaciones ionizantes son las que tienen suficiente energía para romper enlaces químicos y producir pares iónicos (ionización) durante su interacción con la materia o su paso por ella. Éstas últimas a su vez se dividen en dos grupos: las radiaciones corpusculares, que tienen masa y carga (protones, electrones, neutrones, radiación  $\alpha$  y  $\beta$ ) y las radiaciones electromagnéticas, que son energía pura y tienen características similares a la luz visible (radiación  $\gamma$  y radiación «X»).

A partir de 1948 se inicia la inyección en el hombre de radioisótopos artificiales, y gracias a la radiación que emiten, se puede seguir en el interior del organismo humano su destino o el de las moléculas en los que se han introducido [p.e., al observar la fijación del yodo radiactivo ( $^{131}\text{I}$ ) en la glándula tiroides se puede medir su radiactividad y así evaluar su actividad funcional (Figura 30)]. Con estos precursores se sientan las bases de la medicina nuclear que experimenta un rápido desarrollo entre 1935 y 1939 y sobre todo a partir de 1945 en adelante. Así, es posible estudiar si el funcionamiento de un órgano es normal o no, seleccionando un radioisótopo adecuado a cada caso, ya que la fijación del radiotrazador es diferente en el tejido sano que en el tejido patológico. Los trazadores radiactivos se administran al paciente en cantidades pequeñas que no alteran los procesos fisiológicos, lo cual permite estudiar una función sin modificarla. La dosis de radiación administrada es muy baja y las técnicas de administración son incruentas, ya que habitualmente se utiliza la vía oral o la endovenosa. Desde 1970, la escintigrafía y las cámaras de centelleo permiten evaluar la función de cualquier órgano determinado de nuestro organismo<sup>107</sup>.



**Figura 30. A.-**Aplicación de un contador de centelleo en una paciente. **B.-**Imagen de gammagrafía tiroidea que muestra aumento del tamaño de la glándula, que se extiende por debajo del esternón con zonas de mayor y menor función, mostrando un bocio endotorácico multinodular.

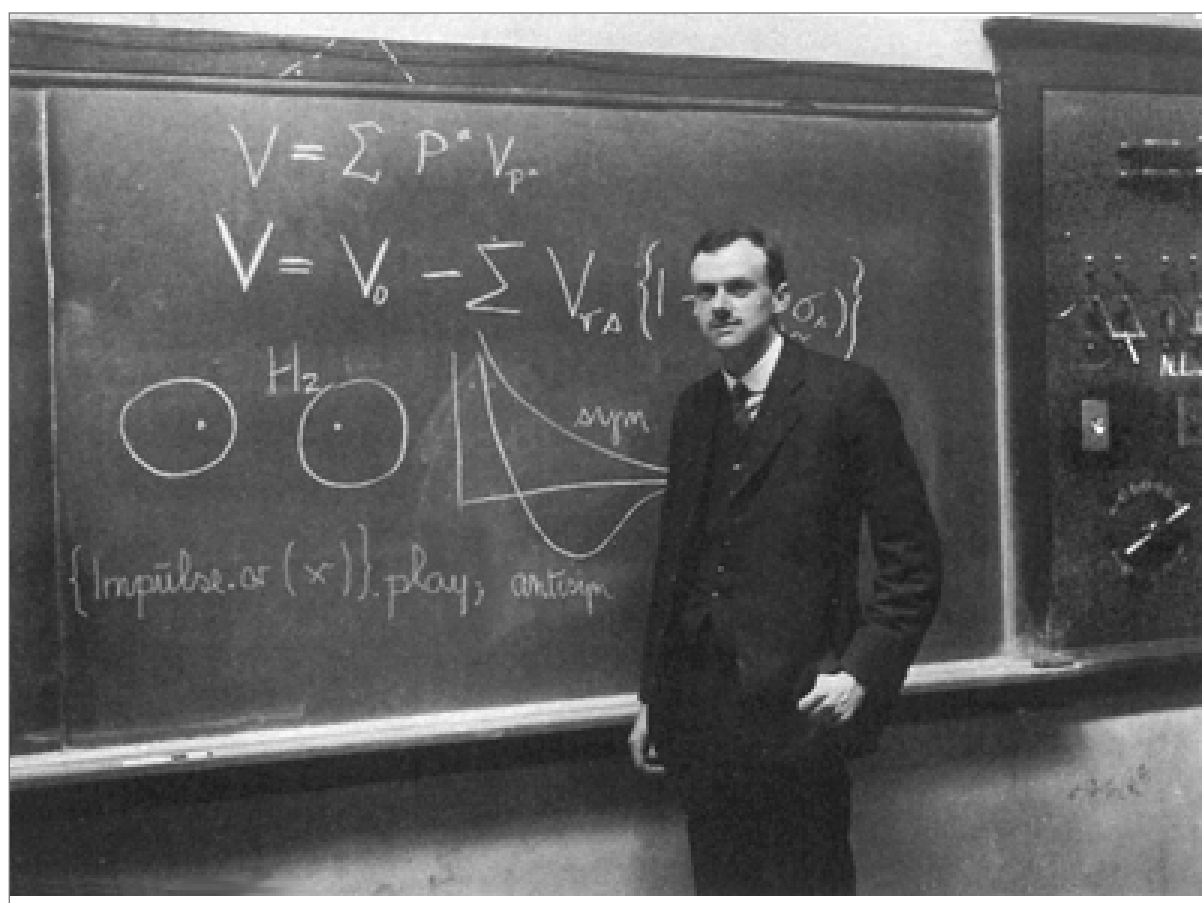
En definitiva, la Medicina Nuclear permite detectar cambios funcionales cuando todavía no se observan cambios estructurales en los órganos<sup>108</sup>, lo que representa una ventaja para el diagnóstico precoz ya que en las enfermedades ocurren primero trastornos funcionales y cambios bioquímicos, antes de que se puedan observar modificaciones en la estructura de los órganos afectados<sup>109, 110</sup>.

Hasta la década de los 90 solamente era posible utilizar en el diagnóstico clínico para la obtención de imágenes trazadores marcados con isótopos emisores de radiación gamma, lo que limitaba de forma importante la disponibilidad de moléculas. El isótopo más comúnmente utilizado es el 99-Tecnecio metaestable ( $^{99m}\text{Tc}$ ), que tiene unas excelentes características físicas y que se emplea como marcador de varias moléculas de gran uso clínico. La introducción de la Tomografía por Emisión de Positrones (PET) en la década de los 90 amplía de forma muy importante las aplicaciones clínicas de la Medicina Nuclear, ya que abre la puerta al estudio de la fisiología y la fisiopatología de campos hasta entonces inéditos, al permitir el estudio de la distribución orgánica de un número de distintas biomoléculas marcadas con isótopos emisores de positrones, ofreciendo información no sólo cualitativa sino también cuantitativa. Esto es así, porque los elementos carbono, oxígeno y nitrógeno carecen de isótopos emisores de

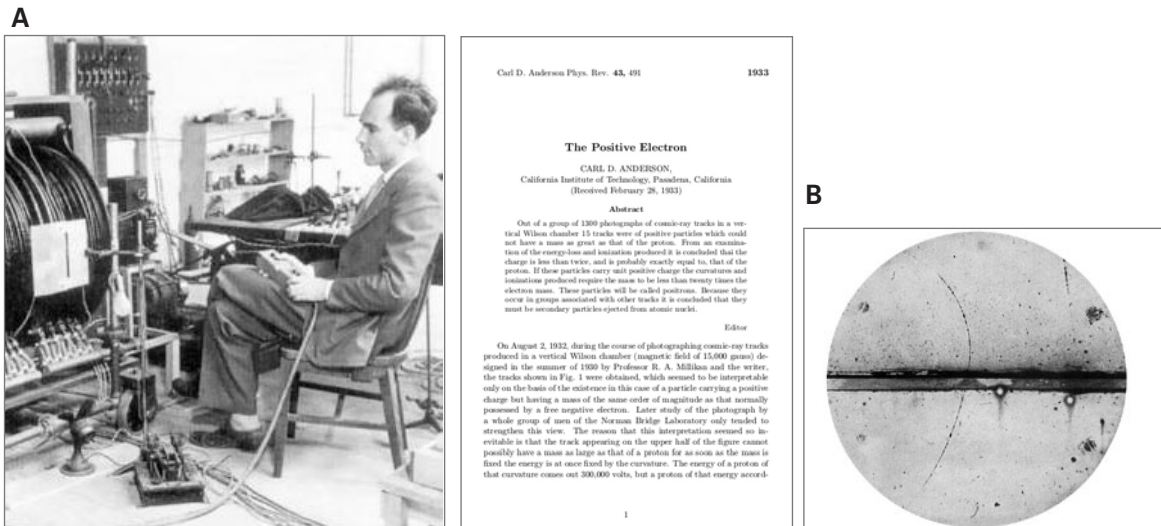
radiación gamma, y sin embargo, es posible obtener artificialmente en ciclotrones de pequeño tamaño, isótopos de estos elementos emisores de positrones. A ellos hay que añadir por su gran impacto clínico el 18-Flúor ( $^{18}\text{F}$ ), que presenta una química muy interesante que facilita el marcaje de moléculas muy diversas.

La PET con estos trazadores es actualmente la única técnica de imagen que permite el estudio específico, in vivo y no invasivo, del metabolismo de innumerables biomoléculas, así como el estudio del flujo sanguíneo, el consumo de oxígeno, el estudio de numerosos receptores y neurotransmisores, medicamentos etc.

La existencia y propiedades del positrón fueron predichas en 1927 por un físico francés P.A.M. Dirac (Figura 31)<sup>111</sup>, y posteriormente, en 1932, C.D. Anderson (Figura 32), fue el primero en detectar los positrones en los rayos cósmicos<sup>112</sup>. El positrón es una partícula subatómica que posee la misma masa del electrón pero con carga eléctrica opuesta, es decir es la partícula de antimateria del electrón. El positrón posee una característica básica y fundamental, que al encontrarse con el electrón se aniquila y el resultado es la generación de dos fotones que viajan en direcciones opuestas.

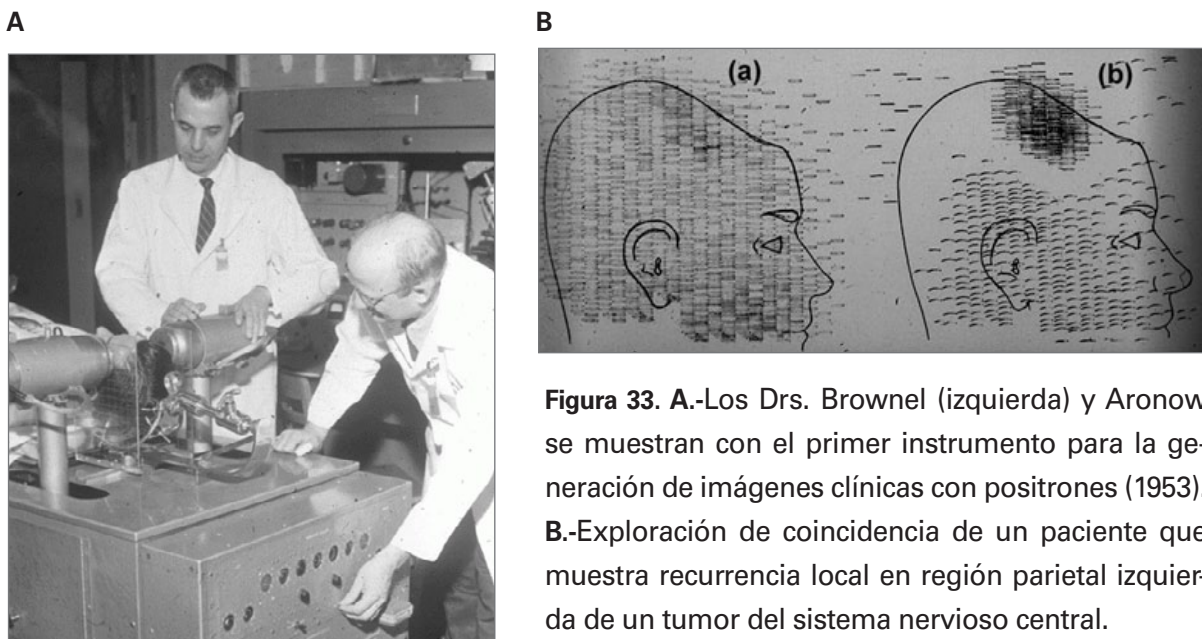


**Figura 31.** Paul Adrien Maurice Dirac (1902-1984) físico teórico británico que contribuyó de forma fundamental al desarrollo de la mecánica cuántica y la electrodinámica cuántica.



**Figura 32. A.-**Carl David Anderson (1905-1991) físico estadounidense, reconocido por su descubrimiento del positrón en 1932 y del muon en 1936, recibiendo junto a Victor Franz Hess el Premio Nobel de Física en 1936 por el descubrimiento del positrón. **B.-**Fotografía del primer positrón identificado por C.D. Anderson en una cámara de niebla. Una lámina de plomo de 6 mm separa la mitad superior de la cámara de la mitad inferior. El positrón debe haber venido de abajo ya que la parte superior de la pista se dobla con mayor fuerza en el campo magnético lo que indica una menor energía.

En el año 1950 fue posible aplicar las propiedades de la aniquilación de los positrones en la detección de los cánceres cerebrales, así como de otras enfermedades con la ayuda de sistemas de detección muy simples. En la Figura 33 se muestra el primer instrumento para la generación de imágenes tomográficas y su creador el Dr. Gordon L. Brownell, que fue el pionero en esta área<sup>113,114</sup>.



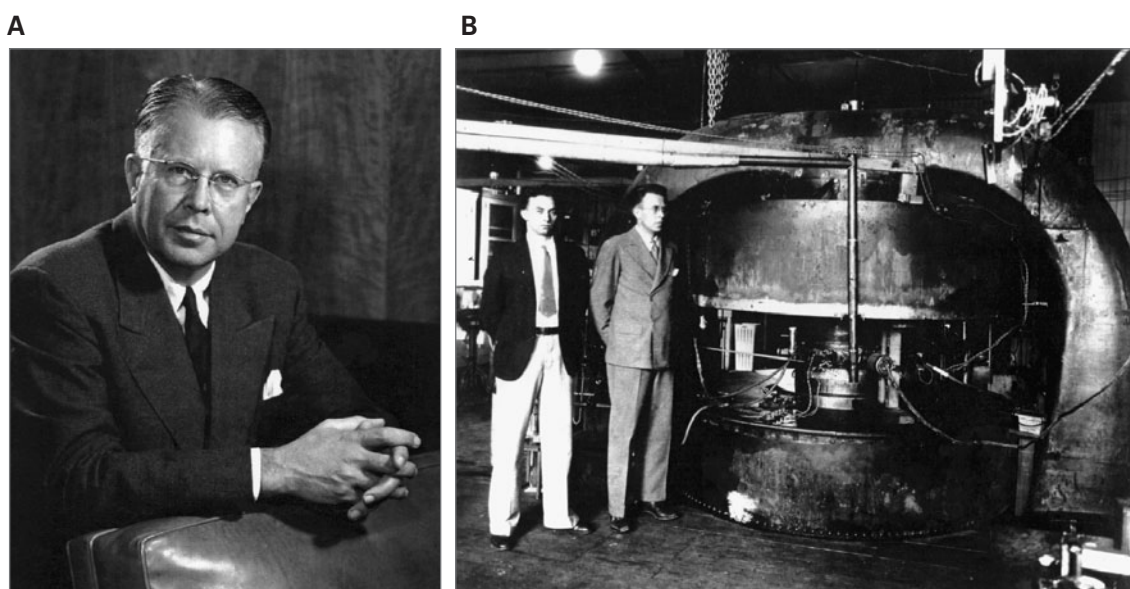
**Figura 33. A.-**Los Drs. Brownell (izquierda) y Aronow se muestran con el primer instrumento para la generación de imágenes clínicas con positrones (1953). **B.-**Exploración de coincidencia de un paciente que muestra recurrencia local en región parietal izquierda de un tumor del sistema nervioso central.



En 1960, se desarrolló una nueva versión del tomógrafo en el que se logró incrementar la sensibilidad de los cristales detectores y se tuvo la posibilidad de obtener imágenes tridimensionales en los primeros estudios con radiofármacos emisores de positrones<sup>115-117</sup>. Sin embargo, las imágenes tenían muy baja resolución espacial, porque los métodos de reconstrucción empleados no eran los adecuados. No fue hasta 1967 cuando se comenzó a estudiar los procesos para la reconstrucción de las imágenes tomográficas. La versión más moderna del equipo PET finalmente llegó a ser una realidad y fue llevada a cabo por Michael Phelps a mediados de 1975<sup>118</sup>.

Alavi en 1976 en la Universidad de Pensylvania desarrolló clínicamente la utilización de la PET, que se extendió rápidamente, sobre todo en el campo de la Oncología de la mano de la <sup>18</sup>F<sup>18</sup>FDG como trazador.

Se reconoció el interés de los isótopos emisores de positrones para el estudio de fenómenos biológicos debido a la presencia natural de sus correspondientes elementos estables en moléculas orgánicas. Sin embargo, sus cortos periodos de semidesintegración ( $T_{1/2}$ ) representaron un nuevo reto, el cual se centraba ahora en la disponibilidad de generar en grandes cantidades los radionúclidos emisores de positrones necesarios para la producción de los radiofármacos PET<sup>119</sup>. La invención del ciclotrón, hecha por el premio Nobel Ernest Lawrence en el año de 1930 (Figura 34), marcó el inicio de una nueva era, ya que permitió la producción de grandes cantidades de varios radioisótopos de vida corta<sup>120</sup>. Desde la invención del acelerador de partículas tipo ciclotrón (Figura 35), los aceleradores han jugado un papel importante en la producción de distintos radionúclidos de vida corta.



**Figura 34. A.**-Ernest Orlando Lawrence (1901-1958), físico estadounidense conocido por la invención, utilización y mejora del ciclotrón, y por su trabajo posterior en separación de isótopos de uranio en el Proyecto Manhattan. **B.**-M. Stanley Livingston y Ernest O. Lawrence en 1932 con el ciclotrón de 27 pulgadas (Lawrence Berkeley Laboratory).

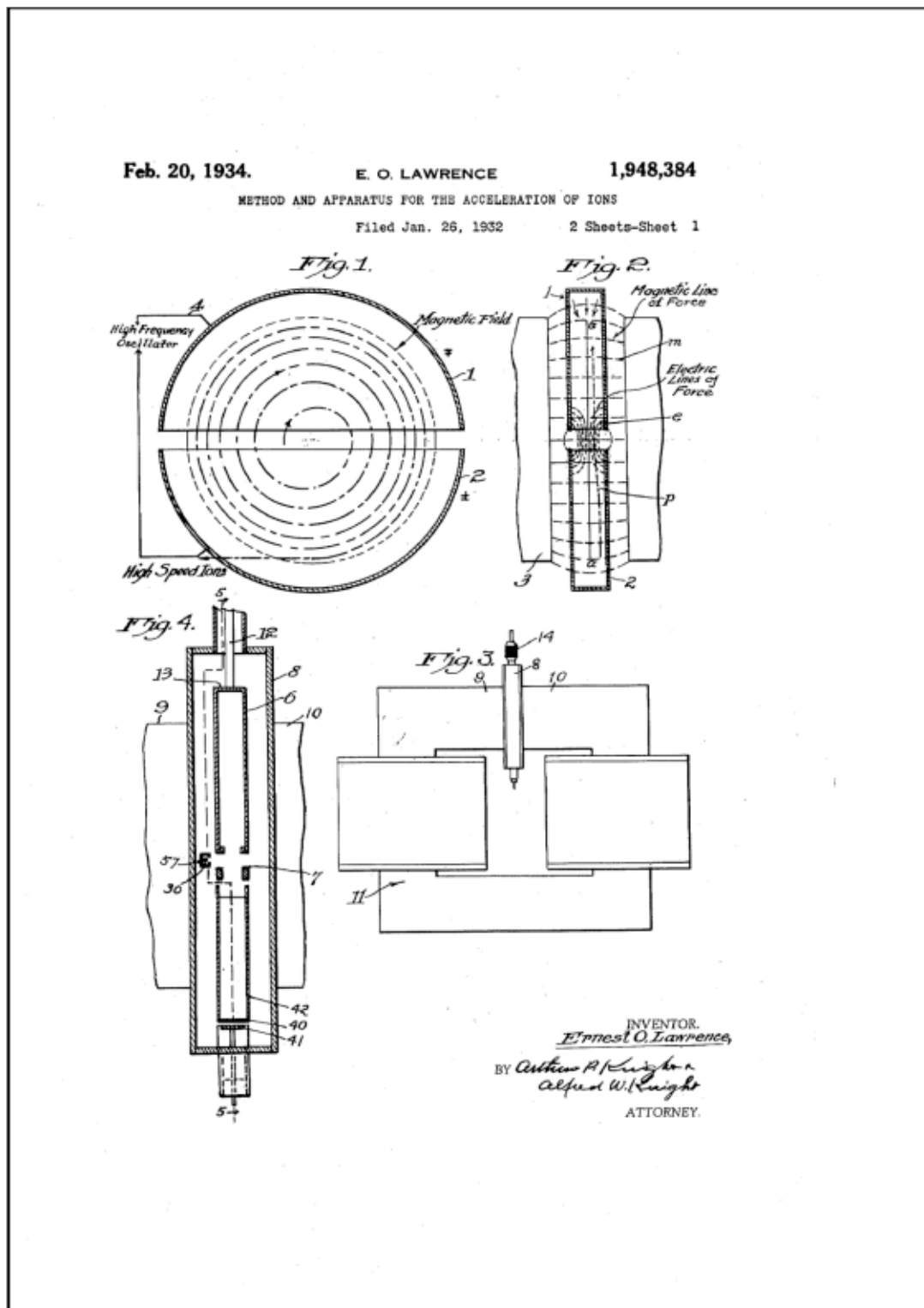
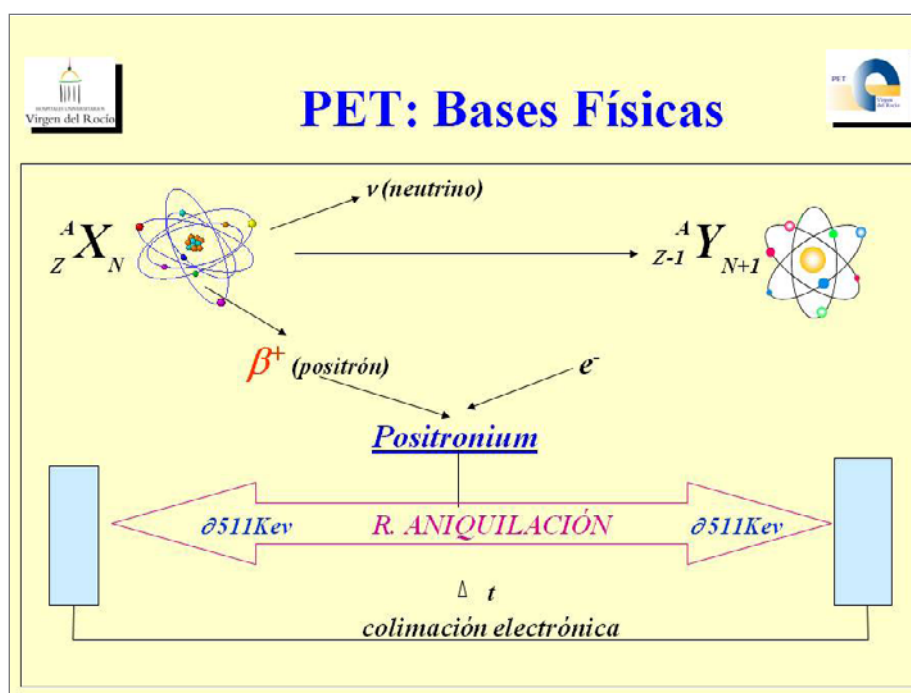


Figura 35. Patente del acelerador de iones de Ernest O. Lawrence (1934).

## 11.2. RADIOFÁRMACOS EMISORES DE POSITRONES

### 11.2.1. Principios Físicos

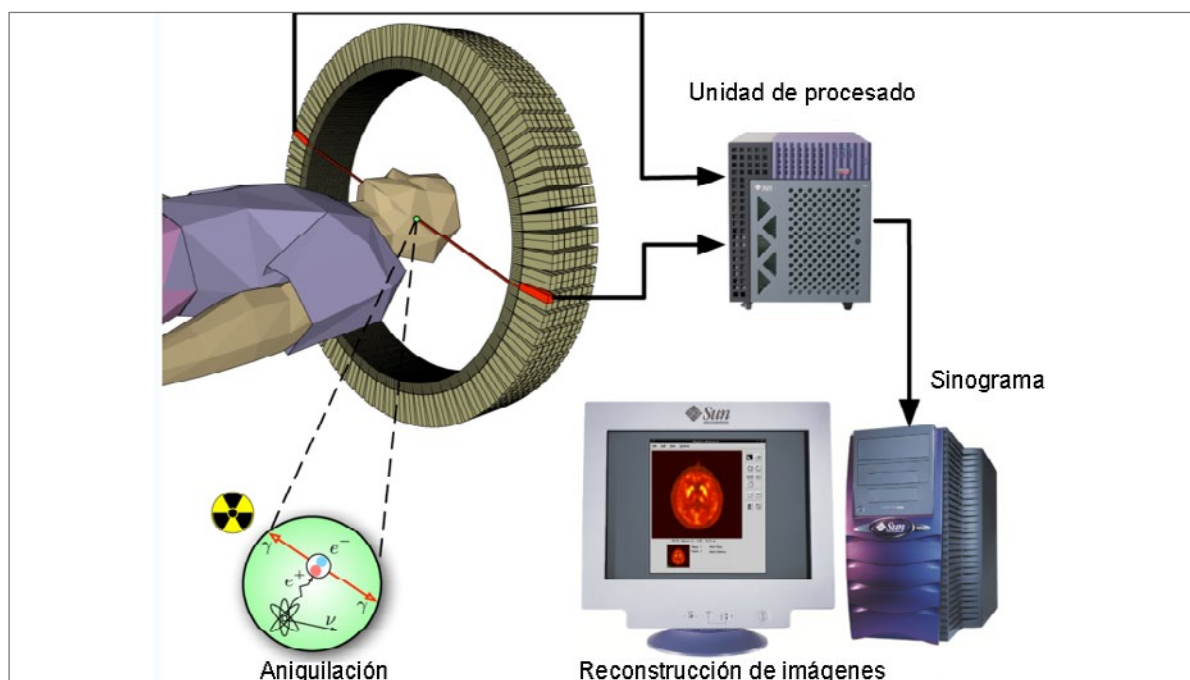
La base física en la que se basa la PET, es la utilización de isótopos de vida corta que se desintegran mediante emisión de positrones, y cada positrón tras una reacción de aniquilación, da lugar a dos fotones  $\gamma$  de 511 Kiloeléctronvoltio (KeV). Ambos fotones poseen la misma dirección y sentido opuesto, lo cual es aprovechado por el tomógrafo PET para su detección por coincidencia en el tiempo. Tras la emisión del positrón, éste recorre una distancia (que será mayor cuanto mayor sea la energía de emisión del mismo) antes de chocar con un electrón y producirse la aniquilación. La distancia recorrida por el positrón hasta su aniquilación es de 1-2 mm (en un medio acuoso, asimilable básicamente a un tejido) y ocurre en un tiempo muy corto desde la desintegración (en torno a  $10^{-9}$  segundos) (Figura 36).



**Figura 36.** Bases Físicas de la Tomografía por Emisión de Positrones.

Este proceso permite identificar la distribución corporal de las biomoléculas ligadas a dichos isótopos que son las que determinan el comportamiento del radiotrazador en el organismo. Mediante el empleo de sistemas avanzados de procesamiento, se obtienen imágenes tomográficas tridimensionales de alta calidad, que muestran la vía metabólica que sigue la biomolécula utilizada, sobre una base anatómica (Figura 37)<sup>121</sup>.





**Figura 37.** Representación esquemática de la detección por coincidencia de los rayos gamma generados en la reacción de aniquilación de los positrones, así como la adquisición y procesamiento de las imágenes.

Entre los primeros radionúclidos emisores de positrones que se utilizaron se encuentran el 11-carbono ( $^{11}\text{C}$ ) y 13-nitrógeno ( $^{13}\text{N}$ ) los cuales se emplearon con la finalidad de iniciar investigaciones básicas en aplicaciones biológicas y químicas. Los radionúclidos primeramente utilizados han sido el  $^{18}\text{F}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$  y 15-oxígeno ( $^{15}\text{O}$ ) cuyos  $T_{1/2}$  aproximados son: 110, 20, 10 y 2 min, respectivamente. Sus principales propiedades físicas se exponen en la Tabla 9. Actualmente, se están utilizando otros radionúclidos emisores de positrones, como el 68-Galio ( $^{68}\text{Ga}$ ), 124-Iodo ( $^{124}\text{I}$ ) y el 82-Rubidio ( $^{82}\text{Rb}$ ), en la investigación clínica.

**Tabla 9.** Propiedades Físicas de los Isótopos Emisores de Positrones de Vida Corta utilizados comúnmente en la Práctica Clínica de la Radioquímica PET

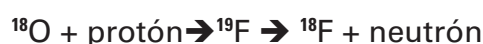
Radionúclido	T <sub>1/2</sub> (min.)	Desintegración	Energía Máxima (MeV)	Actividad Específica (μCi/mol)	
				Teórica	Práctica
18-Flúor	109,70	β+(97%) CE*(3%)	0,635	1,710x10 <sup>3</sup>	5-100[18F]-F-
11-Carbono	20,24	β+(99%)	0,96	9,220x10 <sup>3</sup>	2-50
13-Nitrógeno	9,96	β+(99%)	1,19	18,9x10 <sup>3</sup>	
15-Oxígeno	2,07	β+(100%)	1,72	9,173x10 <sup>3</sup>	

T<sub>1/2</sub>: periodo de semidesintegración; Min.: minutos; CE: captura electrónica; μCi/mol: microCurio/mol.

### 11.2.2. Producción de Radiofármacos PET: Unidad Radiofarmacia PET

Durante los últimos 35 años los grandes avances en la química sintética y en la instrumentación PET han permitido que esta técnica PET se haya convertido actualmente, en una poderosa herramienta de investigación en el estudio de las transformaciones bioquímicas y la distribución de las drogas en el organismo humano por lo que se ha convertido en la técnica de imagen molecular por excelencia.

Los radionúclidos artificiales empleados en la técnica PET son producidos a través de reacciones nucleares, que suceden cuando un núcleo interactúa con una partícula incidente, usualmente otro nucleón o un núcleo para generar un núcleo distinto. Un ejemplo es el que sucede con la producción del  $^{18}\text{F}$ , en el que la reacción ocurre cuando un protón de alta energía interactúa con un núcleo de oxígeno en un blanco de agua enriquecida. El 18-oxígeno ( $^{18}\text{O}$ ) captura el protón para formar al 19-fluoruro ( $^{19}\text{F}$ ), el cual se encuentra en estado de excitación, por lo que espontáneamente emite un neutrón, produciendo el  $^{18}\text{F}$ . La reacción es como sigue:



En la Tabla 10 se exponen las principales reacciones nucleares para la producción de los cuatro principales radionúclidos emisores de positrones.

**Tabla 10.** Reacciones Nucleares para la Producción de los Cuatro Principales Radionúclidos PET

Radioisótopo	Reacción Nuclear	Material del Blanco	Forma Química del precursor
$^{15}\text{O}$	$^{15}\text{N}(\text{p},\text{a}) ^{15}\text{O}$	$^{15}\text{N} + ^{16}\text{O}_2(2,5\%)$	$[\text{O}_2^{15}\text{O}]$
$^{13}\text{N}$	$^{16}\text{O}(\text{p},\text{a}) ^{13}\text{N}$	5mM etanol en agua estéril	$[\text{NH}_4^{13}\text{N}]^+$
$^{11}\text{C}$	$^{14}\text{N}(\text{p},\text{a}) ^{11}\text{C}$	$^{14}\text{N}_2 + ^{16}\text{O}_2(1\%)$	$[\text{CO}_2^{11}\text{C}]$
$^{18}\text{F}$	$^{18}\text{O}(\text{p},\text{n}) ^{18}\text{F}$	$\text{H}_2^{18}\text{O}^{\text{a}}$	$[\text{F}^{18}\text{F}]^-$
$^{18}\text{F}$	$^{18}\text{O}(\text{p},\text{n}) ^{18}\text{F}$	$^{18}\text{O}_2$	$[\text{F}_2^{18}\text{F}]^{\text{b}}$

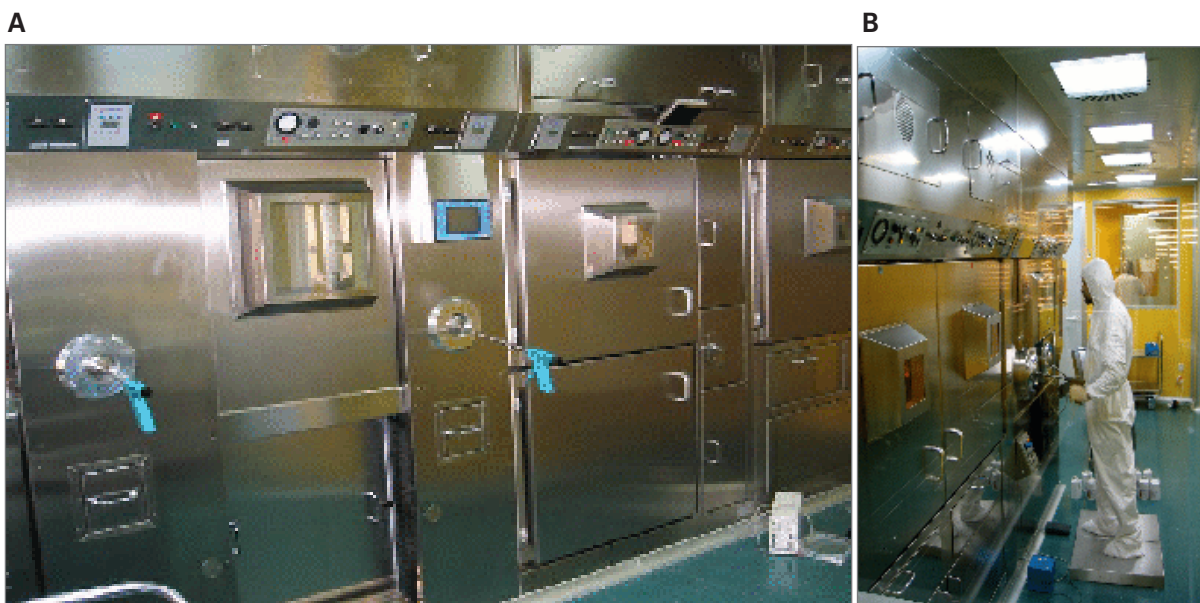
p: protón;  $\text{NH}_4^+$ : Ión amonio;  $\text{CO}_2$ : dióxido de carbono; mM: miliMol; n: neutrón; a: antineutrino.

Las características especiales de los isótopos emisores de positrones, y básicamente la necesidad de su generación inmediatamente antes de la síntesis del radiofármaco determinan su producción in situ (excepto el  $^{18}\text{F}$  ya que su mayor  $T_{1/2}$  permite usarlo a una distancia de unas pocas horas), mediante un acelerador de partículas adecuado. Una unidad de radiofarmacia PET tipo, podría constar de las siguientes dependencias<sup>122</sup>.

- 1.-Búnquer del Ciclotrón: área de acceso prohibido durante la operación del ciclotrón. Su acceso se limita a la reposición del material con el que se cargan los blancos o a la realización de las funciones asignadas en el Manual de Protección Radiológica de la instalación.

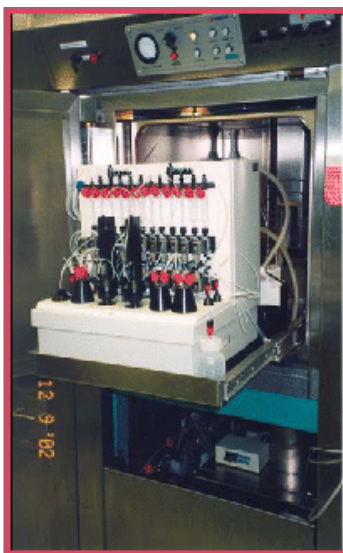
2.-Salas Técnicas: donde se encuentra la electrónica específica del ciclotrón.

3.-Laboratorio Caliente: en el que se llevan a cabo las síntesis de los distintos radiofármacos, así como la preparación de los mismos para su administración. Estos procesos se llevan a cabo en las celdas calientes que son compartimentos estancos con un sistema de ventilación independiente y luces ultravioleta germicidas en cada una de ellas y un blindaje en todas direcciones de 6 centímetros (cm) de plomo (equivalente en ventana) (Figura 38).



**Figura 38.** A.-Cámara Caliente con detalle de las celdas calientes y manipulación por parte del personal (B) en la Unidad de Radiofarmacia del Centro Nacional de Aceleradores de Sevilla.

4.-Módulos Automáticos de Síntesis Química: situados dentro de las celdas calientes, son los responsables de las síntesis de los radiofármacos mediante programas informáticos adecuados (Figura 39).



**Figura 39.** Módulo de Síntesis de  $^{18}\text{F}$ FDG de la Unidad de Radiofarmacia del Centro Nacional de Aceleradores de Sevilla.

5.-Laboratorio de Control de Calidad: se realizan los controles que permiten asegurar la calidad del radiofármaco (Figura 40).



**Figura 40.** Laboratorio de Control de Calidad de la Unidad de Radiofarmacia del Centro Nacional de Aceleradores de Sevilla.

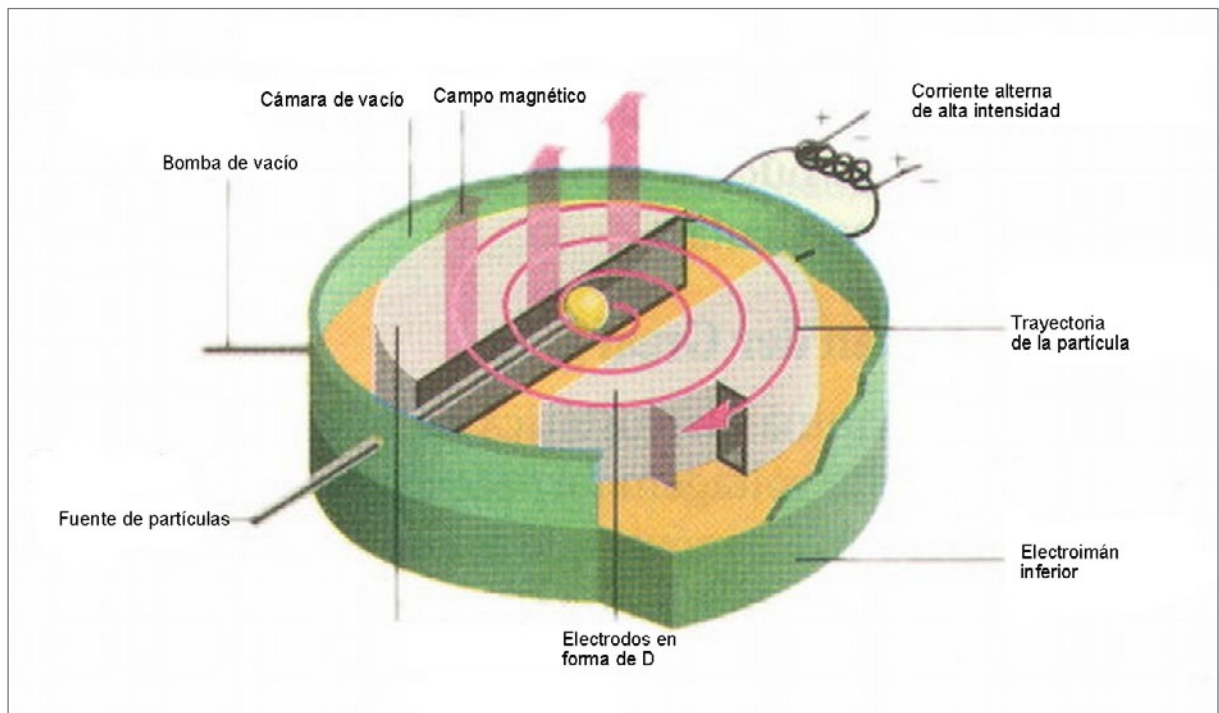
6.-Laboratorio de Preparación de Materiales y Reactivos para la Síntesis: se lleva a cabo la preparación de los reactivos para las síntesis en campana de flujo laminar de tipo A.

7.-Sala de Descontaminación: está destinada a la detección de contaminaciones del personal de laboratorio y a su eliminación por medios rápidos.

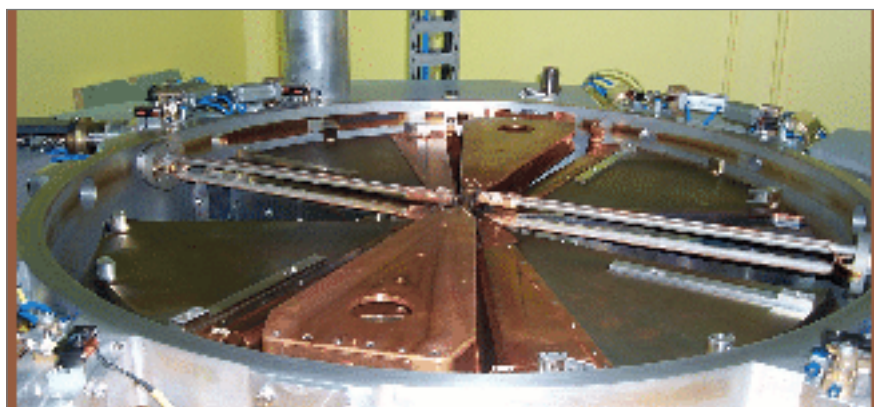
8.-Sala de Administración de Dosis: donde se inyecta el radiofármaco al paciente.

Sin lugar a dudas el ciclotrón es el equipamiento clave en una Unidad de Radiofarmacia PET. El ciclotrón es un acelerador de partículas que se basa en que el periodo de rotación de una partícula cargada en el interior de un campo magnético uniforme es independiente del radio y de la velocidad. Para acelerar una partícula cargada, necesitaremos un campo eléctrico lo suficientemente potente, pero si conseguimos hacer que las partículas pasen muchas veces a través del mismo campo eléctrico, conseguiremos aceleraciones sucesivas y, la energía de las partículas irá aumentando. Para desviar las partículas cargadas podremos utilizar un campo magnético. El campo magnético utilizado dependerá de la partícula acelerada y de las características del ciclotrón. De este modo las partículas cargadas se introducen en un dispositivo con forma de «D» y son aceleradas con un voltaje alterno. A cada mitad de vuelta la «D» contraria cambia de polaridad dando un nuevo «empujón» y comunicando a la partícula energía que aumenta su velocidad (Figura 41) (Figura 42).





**Figura 41.** Bases físicas de un ciclotrón acelerador de partículas.



**Figura 42.** Ciclotrón del Centro Nacional de Aceleradores de Sevilla, fabricado por la empresa IBA capaz de acelerar protones y deuterones hasta 18 y 9 MeV, respectivamente.

### 11.2.3. Radiofármacos Emisores de Positrones

#### 11.2.3.1. Aspectos Generales de los Radiofármacos PET

Según el Real Decreto (R.D.) 479/1993 un radiofármaco es un compuesto preparado para su administración a pacientes con fines diagnósticos o terapéuticos que contenga uno o más radionúclidos.

Para su aplicación in vivo, las características ideales que debe presentar un radiofármaco PET son:

- Fácil penetración en el tejido diana.
- Baja absorción inespecífica.
- Elevada afinidad por su sitio de unión.
- Disociación suficientemente lenta del lugar de unión como para detectar dicha unión tras la eliminación del compuesto unido inespecíficamente y del presente en el pool vascular.
- Metabolización escasa (o nula) para facilitar el modelado matemático.

El control de calidad puede definirse como la parte de las normas de correcta fabricación relacionada con el muestreo, especificaciones, ensayos, y con la organización de la documentación que asegura que la calidad del producto ha sido juzgada como satisfactoria.

Los controles de calidad a efectuar a los radiofármacos PET que cuentan con monografía en la Real Farmacopea Española, se deberán ceñir a lo especificado en la misma. En su defecto se pueden emplear la Farmacopea Europea, o cualquiera de las farmacopeas de los estados miembros de la Unión Europea, o la Farmacopea Americana, u otros textos científicos de reconocido prestigio.

Como norma general, los controles de calidad que deberán llevarse a cabo en cada lote para los radiofármacos PET son:

- pH
- Inspección Visual: presencia de partículas, color...
- Pureza Radioquímica: para calcularla es necesario separar las diferentes especies químicas que contienen el radionucleido de interés para poder estimar el porcentaje de radiactividad asociado a la forma química del radiofármaco. Los métodos más empleados son la cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) y la cromatogra-

fía en capa fina (TLC), aunque debido a la mayor sensibilidad de la primera para la detección y cuantificación de cantidades muy pequeñas, es la más utilizada en radiofarmacia PET.

- Pureza Química: permite identificar y cuantificar las sustancias no radiactivas presentes en la muestra (restos de los materiales de partida y reactivos empleados...). Se emplean habitualmente sistemas cromatográficos (HPLC y TLC).
- Pureza Radionucleídica: el método más ampliamente utilizado es la espectrometría gamma, aunque no es un método completamente fiable por varios motivos. En primer lugar, es difícil detectar impurezas emisoras de partículas alfa o beta. En segundo lugar, cuando se emplean detectores de yoduro sódico no es posible identificar con claridad los picos correspondientes a impurezas emisoras gamma sobre el espectro del radionucleído principal y finalmente, los espectros gamma de muchos emisores de positrones son indistinguibles con el equipamiento utilizado habitualmente, ya que únicamente se identifica un pico principal a 511 KeV (y en ocasiones un pico secundario a 1,022 KeV en función de la geometría del detector). Por ello es importante en los radiofármacos emisores de positrones determinar además el  $T_{1/2}$  de la muestra, lo que nos permite tener una aproximación bastante certera de la identidad radionucleídica.
- Actividad específica.
- Presencia de disolventes residuales.
- Test de endotoxinas.
- Esterilidad.

Debemos tener en cuenta que el control de calidad de los radiofármacos será global, incluyendo no sólo el control analítico de los radiofármacos, sino también el mantenimiento y calibrado de los aparatos y equipos de medida, así como la limpieza de los materiales y locales y la revisión y actualización periódica de los protocolos.

Los radiofármacos utilizados en la PET son compuestos marcados con isótopos emisores de positrones de vida ultracorta, y con actividades específicas elevadísimas [del orden de varios curios por micromol (Ci/ $\mu$ mol)], por lo que aún en el caso de utilizar como radiotrazador un fármaco marcado en estudios de investigación en farmacología para estudiar in vivo la ocupación de receptores puede afirmarse que el radiotrazador no tiene efecto farmacológico alguno, puesto que llega a su lugar de acción en cantidades traza. Sin embargo, la sensibilidad de la técnica es tal que incluso en estas condiciones permite no sólo detectar y localizar espacialmente con exactitud los puntos de fijación, sino también hacer un estudio temporal de la dinámica de incorporación del radiotrazador al órgano estudiado y cuantificar de modo absoluto el número de puntos de fijación.



El número de radiofármacos PET sintetizados hasta la fecha es muy elevado y la gran mayoría de ellos son utilizados en estudios de investigación. Sin embargo, de forma didáctica se pueden clasificar los radiofármacos PET en tres grandes grupos:

1. Sustratos de vías metabólicas.
2. Ligandos que interactúan selectivamente en un proceso de neurotransmisión.
3. Radiofármacos para la medida del flujo sanguíneo regional.

En la Tabla 11 se muestra una selección de algunos radiofármacos PET, así como su correspondiente aplicación poniendo de manifiesto que la PET permite estudiar, visualizar y cuantificar múltiples procesos bioquímicos y fisiológicos tales como el metabolismo glicídico, la tasa de síntesis proteica, la proliferación celular, la actividad enzimática, la tasa de consumo de oxígeno, el metabolismo  $\beta$ -oxidativo, el pH intracelular, el flujo sanguíneo, la transmisión de señales e incluso la expresión génica y su regulación, así como analizar la densidad de receptores de una zona concreta, la cinética de la unión receptor ligando o enzima-sustrato, la afinidad de un compuesto por un receptor determinado, o el efecto de un fármaco en cualquiera de los procesos fisiológicos previamente referidos. No obstante, a pesar de la gran gama de posibilidades de diagnóstico por imagen aplicando ciertos radiofármacos PET, tan sólo un reducido número de ellos han sido ampliamente empleados en su aplicación clínica<sup>123-125</sup>.

**Tabla 11.** Radiofármacos marcados con Isótopos Emisores de Positrones y sus Aplicaciones Clínicas

<i>Radiofármaco</i>	<i>Aplicación</i>
( <sup>11</sup> C)acetato	Metabolismo β-oxidativo
( <sup>11</sup> C)carfentanil	Receptores opiáceos
( <sup>11</sup> C)cocaína y análogos	Transportador de dopamina
( <sup>11</sup> C)colina	Síntesis acetilcolina
( <sup>11</sup> C)deprenilo	Sustrato MAO-B
( <sup>11</sup> C)flumazenil	Receptores benzodiazepínicos
( <sup>11</sup> C)harmina	Sustrato MAO-A
( <sup>11</sup> C)hidroxiedrina	Innervación miocárdica
( <sup>11</sup> C)MDL-100,907	Receptores serotoninérgicos 5HT <sub>2A</sub>
( <sup>11</sup> C)metilfenidato	Transportador de dopamina
L-(metil- <sup>11</sup> C)metionina	Metabolismo aminoácidos
( <sup>11</sup> C)α-metil-L-triptófano	Síntesis serotonina
( <sup>11</sup> C)nicotina	Receptores nicotínicos
N-( <sup>11</sup> C)metilspiperona	Receptores dopaminérgicos D <sub>2</sub>
( <sup>11</sup> C)NMPB	Receptores muscarínicos
( <sup>11</sup> C)palmitato	Metabolismo β-oxidativo
( <sup>11</sup> C)raclopride	Receptores dopaminérgicos D <sub>2</sub>
R-( <sup>11</sup> C)rolipram	Fosfodiesterasa-4 (PDE4).
( <sup>11</sup> C)SCH 23390	Receptores dopaminérgicos D <sub>1</sub>
( <sup>11</sup> C)timidina	Proliferación
L-(1- <sup>11</sup> C)tirosina	Metabolismo aminoácidos
( <sup>11</sup> C)WAY 100635	Receptores serotoninérgicos 5HT <sub>1A</sub>
( <sup>13</sup> N)amoníaco	Flujo sanguíneo
( <sup>15</sup> O)agua	Flujo sanguíneo
( <sup>15</sup> O)butanol	Flujo sanguíneo
( <sup>15</sup> O)CO	Pool vascular
( <sup>15</sup> O)CO <sub>2</sub>	Flujo sanguíneo
( <sup>15</sup> O)O <sub>2</sub>	Consumo de oxígeno
( <sup>18</sup> F)fluoroestradiol	Receptores estrogénicos
( <sup>18</sup> F)altanserina	Receptores serotoninérgicos 5HT <sub>2A</sub>
( <sup>18</sup> F)epibatidina y análogos	Receptores nicotínicos
( <sup>18</sup> F)FDG	Metabolismo glicídico
( <sup>18</sup> F)FHBG	Expresión génica
2-( <sup>18</sup> F)fluoro-tirosina	Metabolismo aminoácidos
3-( <sup>18</sup> F)fluoro-α-metiltirosina	Metabolismo aminoácidos
N-( <sup>18</sup> F)fluoroetilespiperona	Receptores D <sub>2</sub> ; Expresión génica
6-( <sup>18</sup> F)FDOPA	Metabolismo dopaminérgico
6-( <sup>18</sup> F)fluoro-L-m-tirosina	AAAD
( <sup>18</sup> F)fluoromisonidazol	Hipoxia tumoral/isquemia
( <sup>18</sup> F)fluorouracilo	Evaluación terapia antitumoral
( <sup>18</sup> F)fluoruro	Metabolismo óseo
( <sup>18</sup> F)Fluoxetina	Recaptación serotonina
( <sup>18</sup> F)FP-TZTP	Receptores muscarínicos
( <sup>18</sup> F)FTHA	Metabolismo beta oxidativo
( <sup>18</sup> F)halotano	Biodistribución anestésico
( <sup>18</sup> F)fluorotimidina	Proliferación

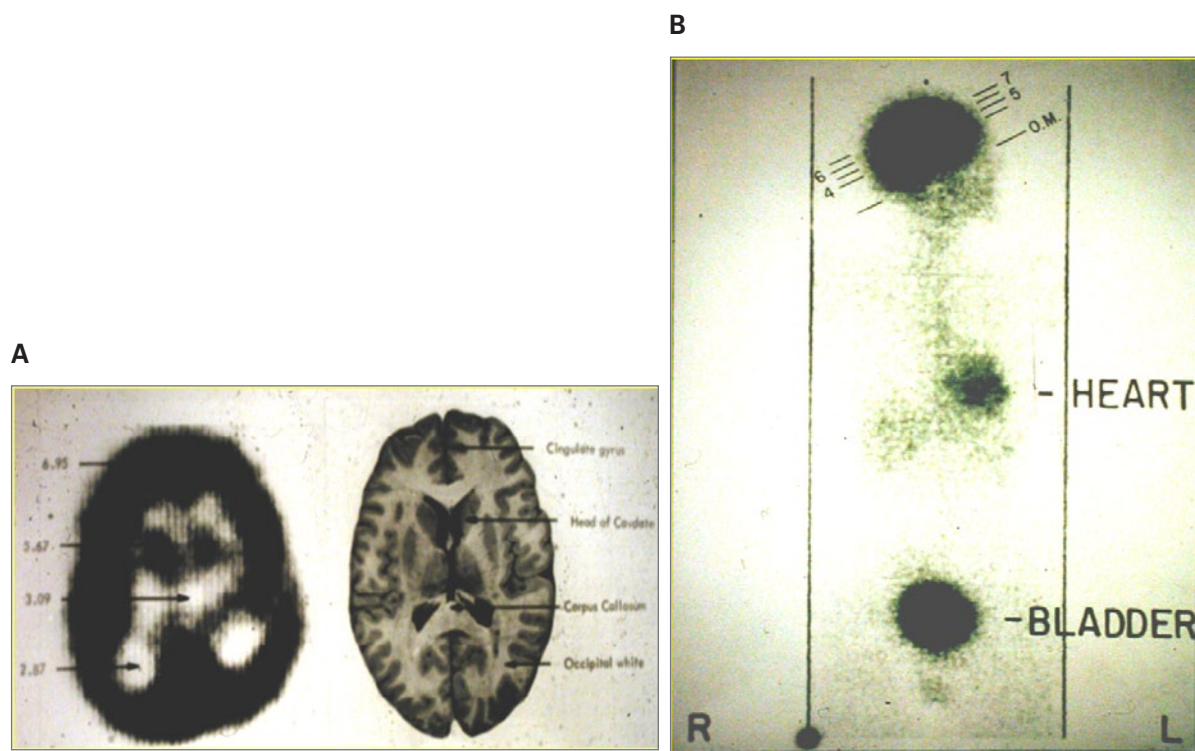
11C-MDL 100,907: 11C-[(R)-(+)-4-(1-hidroxi-1-(2,3-dimetoxifenil)metil)-N-2-(4-fluorofeniletil) piperidine] (es un antagonista altamente selectivo de los receptores serotoninérgicos 5-HT<sub>2A</sub> que está siendo desarrollado como un fármaco antipsicótico potencial); 11C-NMPB: 11C-N-metil piperidilo bencilato; 11C-SHC-23390: 11C-receptor D<sub>1</sub> de la dopamina; 11C-WAY-100635: 11C-antagonista para el receptor serotonina 5-hidroxitriptamina 1A (5-HT<sub>1A</sub>); 18F-FDG: 2-[18F]Fluoro-2-Deoxi-D-Glucosa; 18F-FHBG: 9-(4-[18F] fluoro-3-hidroxi-metilbutil) guanina (se ha utilizado como una sonda indicadora de la imagen in vivo de la expresión del gen timidina quinasa tipo1 (TK) del virus herpes simplex); 18F-DOPA: 6-[18F]fluoro-L-3,4-dihidroxyphenylalanine; 18F-FP-TZTP: 3-((3-(3-fluoropropil) tio)-1,2,5-tiadiazol-4-il)-1,2,5,6-tetrahydro-1-metilpiridina (un agonista muscarínico basado en una serie de análogos no fluorados); 18F-FTHA: ácido 14 (R, S)-18F-fluoro-6-tia-heptadecanoico (análogo del ácido graso libre); MAO: Monoamino oxidasas (son enzimas que catalizan la oxidación de monoaminas y la degradación de neurotransmisores -aminas (serotonina, noradrenalina). Se encuentran tanto en neuronas como en la astrogliá, y fuera del sistema nervioso central la MAO «A» también se encuentra en el hígado, tracto gastrointestinal y la placenta mientras que la MAO «B» también se encuentra mayormente en la sangre y las plaquetas); PDE-4: Fosfodiesterasa 4.

11.2.3.2. 2-[ $^{18}\text{F}$ ]Fluoro-2-Deoxi-D-Glucosa:  $^{18}\text{F}$ FDG

En 1968 Josef Pacak, Zdenek Tocik y Miloslav Cerny en el Departamento de Química Orgánica de la Universidad Charles, Checoslovaquia, fueron los primeros en describir la síntesis de FDG. Más tarde, en la década de 1970, Tatsuo Ido y Al Lobo en el Laboratorio Nacional Brookhaven fueron los primeros en describir la síntesis de FDG marcada con  $^{18}\text{F}$ . Este radiotrazador se administró por primera vez a dos voluntarios humanos normales por Abass Alavi en agosto de 1976 en la Universidad de Pennsylvania (Figura 43), obteniendo imágenes cerebrales y corporales demostrando la concentración de  $^{18}\text{F}$ FDG en el organismo (Figura 44).



**Figura 43.** El Dr. Abass Alavi realizando la primera exploración PET- $^{18}\text{F}$ FDG en 1976.



**Figura 44.** Imágenes de la primera exploración tomográfica PET- $^{18}\text{F}$ FDG.

## ■ Fundamentos Bioquímicos

El radiotrazador PET más utilizado en la aplicación clínica oncológica continua siendo la 2-[ $^{18}\text{F}$ ]fluoro-2-deoxi-D-glucosa ( $^{18}\text{FDG}$ ), cuya fórmula empírica es  $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{FO}_5$ . Ello se debe sobre todo a su disponibilidad, ya que su estabilidad in vitro y el  $T_{1/2}$  del  $^{18}\text{F}$  (110 minutos) permiten su transporte, desde las unidades o centros con ciclotrón en donde se produce, a otras unidades o centros con tomógrafo PET, pudiendo ser empleado sin necesidad de disponer de ciclotrón propio. Por otro lado, su gran utilidad e impacto clínico en oncología hacen que hasta el momento la  $^{18}\text{FDG}$  sea el único radiofármaco PET que se está utilizando rutinariamente en la práctica clínica.

Su componente no radiactivo, la 2-fluoro-2-deoxi-D-glucosa (FDG), es un análogo estructural de la D-glucosa en la que se ha sustituido el grupo hidroxilo (OH) del carbono 2 ( $\text{C}_2$ ) por un átomo de flúor (F) (Figura 45), compitiendo con la glucosa para entrar en la célula.

Los carbohidratos o hidratos de carbono están formados por carbono (C), hidrógeno (H) y oxígeno (O) con la fórmula general  $(\text{CH}_2\text{O})_n$ . Los carbohidratos incluyen azúcares, almidones, celulosa, y muchos otros compuestos que se encuentran en los organismos vivos.

Los carbohidratos básicos o azúcares simples se denominan monosacáridos, y se clasifican según el número de carbonos en tetrosa, pentosa, hexosa y heptosa. Las estructuras de los monosacáridos se distinguen principalmente por la orientación de los grupos hidroxilos (-OH). Un monosacárido de forma lineal que tiene un grupo carbonilo ( $\text{C}=\text{O}$ ) en el carbono final formando un aldehído (-CHO) se clasifica como una aldosa.

La glucosa, también llamada dextrosa, es el azúcar más predominante en los seres vivos. Es una aldosa hexosa que tiene la fórmula molecular  $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_6$ . El químico alemán Emil Fischer (1852-1919) identificó los estéreo-isómeros de estas aldohexosas en 1894 y por este trabajo recibió un Premio Nobel en 1902.

La forma lineal de la glucosa es un aldehído polihídrico, es decir una cadena de carbonos con varios grupos hidroxilos y un grupo aldehído. La letra «D» en el nombre se derivó originalmente de la propiedad de las soluciones de glucosa natural que desvían el plano de la luz polarizada a la derecha (dextrorrotatoria), aunque ahora la letra denota una configuración específica. Los monosacáridos pueden existir en formas lineales y formas anulares. La forma anular de la glucosa se crea cuando el oxígeno del carbono número 5 se enlaza con el carbono que forma el grupo carbonilo (el carbono número 1) y transfiere su hidrógeno al oxígeno del carbonilo para crear un grupo hidroxilo. Estos intercambios producen *alfa*-glucosa cuando el grupo hidroxilo resulta en el lado opuesto al grupo  $-\text{CH}_2\text{OH}$ , o *beta*-glucosa cuando el grupo hidroxilo resulta en el mismo lado que el grupo  $-\text{CH}_2\text{OH}$ . Sacáridos con grupos funcionales idénticos pero con configuraciones espaciales diferentes tienen propiedades químicas y biológicas distintas. La

estereoquímica es el estudio de la disposición espacial de los átomos en las moléculas y de sus efectos en las propiedades de estas. Se les llama estereoisómeros a estos compuestos con enlaces químicos idénticos que se distinguen por tener los átomos en una configuración espacial diferente como la  $\beta$ -D-glucosa y la  $\alpha$ -D-glucosa (Figura 46).

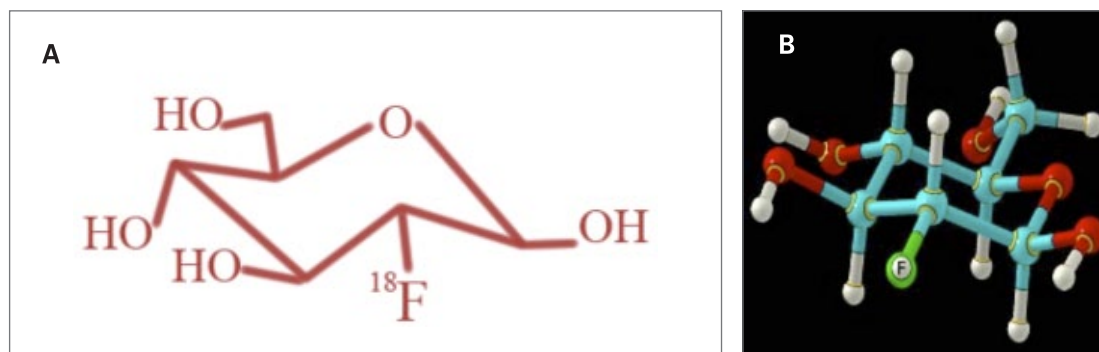


Figura 45. A.-Fórmula química y representación gráfica (B) de la molécula de  $^{18}\text{F}$ -FDG.

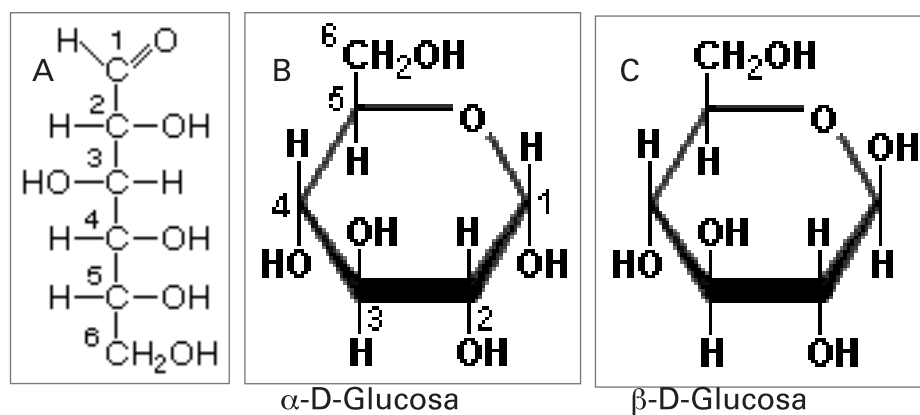


Figura 46. A.-Fórmula química lineal, (B, C) cíclica y (D) representación gráfica de la molécula de D-glucosa.

La glucosa es el principal monosacárido en la naturaleza que proporciona energía a las células de una amplia gama de organismos, por lo que el transporte de este azúcar al interior celular constituye un proceso esencial para el metabolismo energético y en consecuencia, para los procesos que mantienen la vida. Tanto la glucosa como la FDG atraviesan la barrera hematoencefálica y entran fácilmente en las células, aunque este paso de incorporación es ligeramente más rápido en el caso del análogo fluorado. Sin embargo, para la producción del adenosintrifosfato (ATP), compuesto indispensable en muchas de las reacciones que se llevan a cabo en la célula, se necesitan varios sustratos energéticos, entre los cuales la glucosa es el de mayor importancia. Debido a que ésta no difunde a través de la bicapa lipídica, debe ser transportada al interior de la célula mediante mecanismo de transporte facilitado, al igual que ocurre con la FDG. Este transporte lo realizan dos grupos de proteínas:

1. Los transportadores  $\text{Na}^+$ /Glucosa (SGLT) (*sodiumglucose transporters*): son proteínas que efectúan un transporte acoplado, en el que ingresan conjuntamente a la célula sodio y glucosa. Se aprovecha el ingreso de sodio a favor del gradiente electroquímico, entre el exterior y el interior de la célula, para transportar la glucosa en contra de un gradiente químico. Se localizan en la membrana luminal de las células epiteliales encargadas de la absorción (intestino delgado) y la reabsorción (túbulo contorneado proximal) de nutrientes. Se han identificado tres transportadores SGLT (SGLT 1, SGLT 2 y SGLT 3).
2. Transportadores específicos de membrana (*glucose transporter*, GLUT1-14): están encargados del ingreso de los monosacáridos a todas las células del organismo. Se han identificado trece de ellos, enumerados desde GLUT1 hasta GLUT14. Son glicoproteínas de 45 a 55 kilodalton (kDa), que presentan una conformación proteica similar con doce dominios transmembranales en estructura  $\alpha$  hélice que permiten el paso de glucosa mediante difusión facilitada (con excepción de la GLUT5 no muestra afinidad por la glucosa). Cada una de las diferentes isoformas de los GLUT tiene ubicación y características cinéticas propias, adaptadas a las necesidades metabólicas de los distintos tejidos del organismo (Tabla 12)<sup>126</sup>.



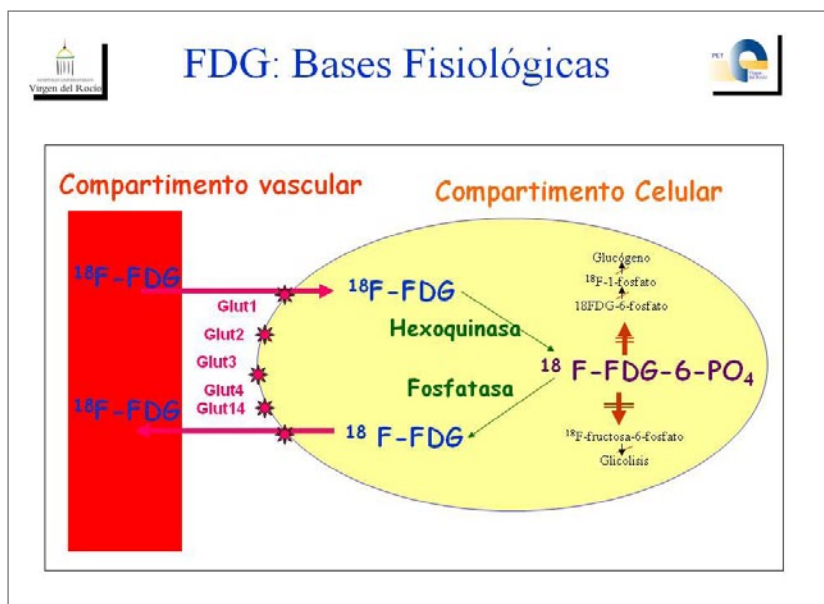
**Tabla 12.** Características funcionales de los GLUTS y SGLT

Transportador	Transporta	K <sub>m</sub>	Localización Tisular	Enfermedades Relacionadas
<b>SGLT1</b> (SLC5A1)	Una glucosa o galactosa por 2 Na <sup>+</sup>	0.3 mM	intestino delgado, corazón, riñón	síndrome de mala absorción de glucosa y galactosa
<b>SGLT2</b> (SLC5A2)	Una glucosa por un Na <sup>+</sup>	2 mM	túbulo contorneado proximal	glucosuria renal primaria
<b>SGLT3</b> (SLC5A4)	Una glucosa por 2 Na <sup>+</sup>	6 mM	neuronas colinérgicas del intestino delgado, uniones neuromusculares	no descritas
<b>GLUT1</b> (SLC2A1)	Glucosa y galactosa	2 mM	eritrocitos, células endoteliales del cerebro, neuronas, riñón, linfocitos	síndrome de deficiencia del transporte de glucosa tipo I
<b>GLUT2</b> (SLC2A2)	Glucosa	17 mM	células β pancreáticas, hígado, riñón, intestino delgado	síndrome de Fanconi - Bickel
<b>GLUT3</b> (SLC2A3)	Glucosa y galactosa	2 mM	sistema nervioso central, placenta, hígado, riñón, corazón, linfocitos	restricción del crecimiento intrauterino fetal
<b>GLUT4</b> (SLC2A4)	Glucosa	5mM	tejidos sensibles a la insulina, linfocitos	diabetes tipo II
<b>GLUT5</b> (SLC2A5)	Fructosa	10 mM	intestino delgado, testículo, riñón	algunas células cancerígenas, HPTG <sup>+</sup> e HPINS*
<b>GLUT6</b> (SLC2A6)	Glucosa	5 mM	cerebro, bazo, leucocitos	células tumorales de cáncer de mama
<b>GLUT7</b> (SLC2A7)	Glucosa y fructosa	0.3 mM y 0.06 mM	intestino delgado, colon, testículo, próstata	no descritas
<b>GLUT8</b> (SLC2A8)	Glucosa	2 mM	testículo y tejidos dependiente de insulina	no descritas
<b>GLUT9</b> (SLC2A9)	Fructosa	no descrita	riñón, hígado, intestino delgado, placenta, pulmones, leucocitos	participa en la preimplantación del embrión
<b>GLUT10</b> (SLC2A10)	Glucosa	0.3 mM	hígado, páncreas	diabetes tipo II
<b>GLUT11</b> (SLC2A11)	Fructosa y glucosa	alta afinidad a fructosa y baja afinidad a glucosa	corazón, músculo esquelético, riñón, tejido adiposo, placenta, páncreas	no descritas
<b>GLUT12</b> (SLC2A12)	Glucosa	alta afinidad a glucosa	músculo esquelético, tejido adiposo, intestino delgado	nefropatía diabética, hiperglucemia, hipertensión
<b>HMIT GLUT13</b> (SLC2A13)	Mio-inositol acoplado a H <sup>+</sup>	100 μM	cerebro	no descritas
<b>GLUT14</b> (SLC2A14)	Glucosa	no descrita	testículo	no descritas

HPTG<sup>+</sup>: hipertrigliceridemia; HPINS\*: hiperinsulinemia; K<sub>m</sub>: constante de Michaelis-Menten (este parámetro expresa la concentración de glucosa, galactosa o fructosa a la cual se tiene la mitad de la velocidad máxima de transporte). SLC: solute carrier (familia de genes que codifican los transportadores de glucosa); Na<sup>+</sup>: ion de Sodio; H<sup>+</sup>: hidrón ó catión hidrógeno.



Tras su entrada en la célula, tanto la glucosa como la FDG inician la vía glicolítica, con la fosforilación por la enzima hexoquinasa en el carbono 6 ( $C_6$ ). El siguiente paso de la vía glicolítica es la isomerización por acción de la enzima fosfoglucosa isomerasa para formar fructosa-6-fosfato, pero dado que la glucosa-6-fosfato existe predominantemente en su forma cíclica, la reacción requiere la apertura del anillo, seguidamente la isomerización y finalmente el cierre del nuevo anillo formado. La intervención del grupo hidroxilo de  $C_2$  es fundamental para que pueda llevarse a cabo la isomerización; y dado que la FDG-6-fosfato carece de dicho grupo funcional, no es un sustrato adecuado para la fosfoglucosa isomerasa, por lo que la FDG sufre únicamente el primer paso de la vía glicolítica (la fosforilación en  $C_6$  por acción de la hexoquinasa) y el compuesto resultante sufre atrapamiento metabólico por no poder ser metabolizado (Figura 47).



**Figura 47.** Bases fisiológicas de la FDG.

En casi todos los tejidos del organismo se puede asumir que toda la FDG que entra en la célula queda fijada en su interior por sufrir atrapamiento metabólico, dado que su conversión a FDG-6-fosfato impide su difusión atravesando la membrana celular y tampoco puede ser metabolizada, por lo que el resultado final del proceso es el acúmulo progresivo del derivado fosforilado en el interior de la célula (Figura 47).

Caso especial es el parénquima hepático:

- Glucosa-6-fosfatasa: el hígado es el único órgano en el que dicha enzima tiene una actividad significativa, dado que este órgano no emplea glucosa como fuente principal de energía y es además el encargado de regular la concentración de glucosa en sangre liberando la glucosa obtenida en la reacción de defosforilación referida.
- Hexokinasa: prácticamente no se expresa en los hepatocitos.

-Glucokinasa hepática: es la enzima encargada de fosforilar la glucosa a glucosa-6-fosfato en este órgano, catalizando también la desfosforilación de la FDG a FDG-6-fosfato. Es bastante diferente de la hexokinasa, dado que esta última tiene una elevada afinidad por la glucosa y es inhibida por el producto de la reacción que cataliza. Sin embargo, la glucoquinasa tiene una afinidad mucho menor por la glucosa, de tal modo que su actividad es proporcional a la concentración de glucosa en sangre y no es inhibida por la glucosa-6-fosfato. Con todo esto, no puede decirse que en el hígado la FDG sufra atrapamiento metabólico ya que las tasas de fijación en forma de FDG-6-fosfato e hidrólisis a FDG son significativamente diferentes a la de otros tejidos.

### ■ Distribución Fisiológica de la FDG

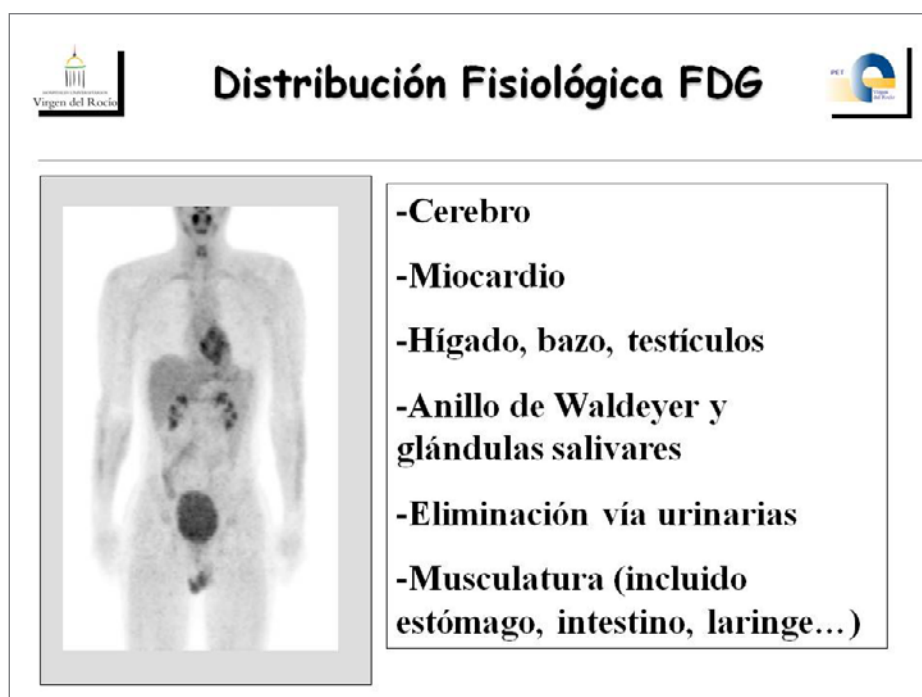
Los distintos tejidos de nuestro organismo presentan diferentes concentraciones celulares de glucosa-6-fosfatasa, por lo que la cantidad de FDG-6-fosfato desfosforilada para pasar de nuevo a FDG varía ampliamente entre ellos. En los que la cantidad de FDG-6-fosfatasa es mínima, la reacción se hace de forma muy lenta y la FDG-6-fosfato queda atrapada en la célula, mientras que en los órganos con elevada concentración de fosfatasas, la cantidad de FDG-6-fosfato retenida es menor<sup>127</sup>.

La distribución fisiológica de la <sup>18</sup>FDG viene dada por las características bioquímicas celulares y la situación metabólica de tejidos y órganos, según las cuales van a atrapar más o menos <sup>18</sup>FDG y retener más o menos <sup>18</sup>FDG-6-fosfato (Figura 48) (Figura 49).

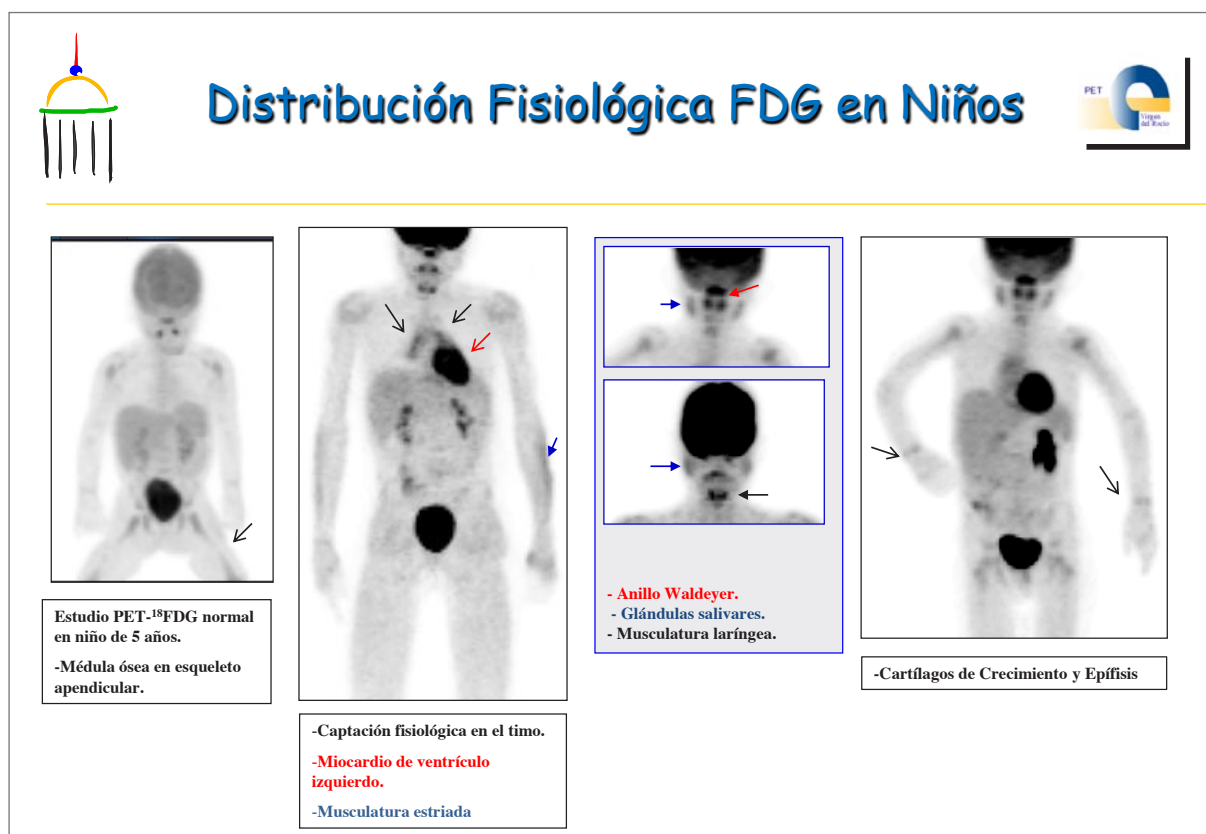
- Cerebro: el cerebro está obligado a utilizar glucosa (20% consumo energía: O<sub>2</sub> y glucosa). La FDG atraviesa la barrera hematoencefálica (BHE) utilizando los sistemas de transporte de la glucosa y entra en la neurona (4% actividad administrada), de manera que tras 35 minutos post inyección se alcanza el 95% de la captación máxima. La captación cerebral de <sup>18</sup>FDG se localiza fundamentalmente en la sustancia gris cortical, y también en el cerebelo, los ganglios basales y tálamos, siendo la diferencia de captación entre la sustancia gris y la sustancia blanca de 2:1. Su distribución debe ser simétrica y suele ser heterogénea, encontrándose mayor actividad en áreas sensorio-motoras con respecto a la corteza de asociación. Dependiendo de la edad esa distribución se va modificando de manera que en niños menores de 2 años existe una disminución relativa en los lóbulos frontales. En el adulto la gradación de captación de mayor a menor es de los núcleos de la base, tálamo, cerebelo, córtex y sustancia blanca. En la edad senil existe una disminución relativa en los lóbulos frontales.
- Corazón: la captación de <sup>18</sup>FDG depende de la situación metabólica del miocardio. En situación de ayuno prolongado, con glucemias bajas y escasa producción de insulina, el miocardio consume ácidos grasos y capta muy poca <sup>18</sup>FDG, mientras que con cifras altas de glucemia aparece gran captación miocárdica.

- Musculatura: la musculatura estriada tiene un comportamiento similar al del músculo cardíaco, pero además, hay que tener en cuenta que la contracción (ejercicio, tensión muscular) aumenta la captación de  $^{18}\text{F}$ FDG en las masas musculares. En los niños hay que tener en cuenta que puede existir captación fisiológica en la musculatura laríngea y en los pilares diafragmáticos secundaria al llanto.
- Médula Ósea: presenta una captación muy discreta de  $^{18}\text{F}$ FDG, aunque suficiente para permitir la definición de algunas estructuras óseas, como la columna vertebral dorso lumbar. En los adultos se limita al esqueleto axial mientras que en niños se extiende también al esqueleto apendicular, traduciendo esto la captación por parte de la distribución fisiológica de la médula ósea roja. La captación medular puede ser más intensa e incluir al esqueleto apendicular en los adultos, en pacientes durante el primer mes post-quimioterapia o tras el tratamiento con factores de proliferación hematopoyética.
- Glándula Tiroidea: presenta un grado de captación de  $^{18}\text{F}$ FDG variable, siempre de carácter generalizado y homogéneo. Aumenta en caso de hipertiroidismo o tiroiditis.
- Parénquima Pulmonar: presenta una mínima captación, difusa y homogénea de  $^{18}\text{F}$ FDG.
- Mediastino: se aprecia únicamente actividad de baja intensidad y algo irregular, debida al fondo vascular. En el mediastino anterior de niños y jóvenes puede aparecer intensa captación de  $^{18}\text{F}$ FDG en el timo, especialmente tras quimioterapia, durante la fase hematopoyética regenerativa. Su forma clásica es la de una «V» invertida.
- Glándulas Mamarias: intensidad leve, aunque puede ser más intensa en el área periaerolar y variar según la edad, la fase del ciclo menstrual o por tratamiento hormonal.
- Tejido Linfoide: intensidad variable en el anillo de Waldeyer, generalmente de carácter bilateral y simétrico. Puede visualizarse tenue captación a largo de todo el tubo digestivo, con predominio en colon proximal.
- Intestino: varía mucho de individuo a individuo. Pueden aparecer en las imágenes la parte distal del esófago (sobre todo en pacientes con esofagitis y/o hernia de hiato), las paredes del estómago y las asas intestinales, destacando el intestino grueso, que muchas veces es fácilmente reconocible por su forma típica, visualizándose incluso las austras colónicas. Sin embargo, en otras ocasiones, la actividad intestinal adopta la forma de depósitos focales, por ejemplo en la región cecal, difíciles de diferenciar de los que se producirían por patología tumoral. La captación colónica suele ser intensa en los pacientes que no han efectuado ayuno previo a la inyección de  $^{18}\text{F}$ FDG o que han sufrido una colonoscopia reciente.

- Parénquima Hepático: presenta una captación generalizada y homogénea de  $^{18}\text{F}$ FDG con intensidad moderada. La captación hepática disminuye progresivamente con el tiempo transcurrido desde que se administra la  $^{18}\text{F}$ FDG, debido a la alta concentración de fosfatasa que presentan los hepatocitos<sup>128</sup>.
- Parénquima Esplénico: la captación tiene también carácter generalizado y homogéneo siendo su intensidad inferior a la hepática.
- Glándulas Salivares: fijación bilateral y simétrica de la FDG con intensidad leve a moderada.
- Testículos: existe captación moderada bilateral y simétrica, de intensidad leve a moderada.
- Aparato Genital Femenino: puede existir captación que varía desde leve a intensa en ovarios y útero en mujeres en edad fértil, traduciendo una captación fisiológica durante la ovulación y menstruación, respectivamente.
- Epífisis y Cartílagos de Crecimiento: en niños en edad de crecimiento se evidencia captación moderada de carácter lineal.
- Tracto Excretor Urinario: la  $^{18}\text{F}$ FDG se elimina por orina, ya que no puede ser reabsorbida por el túbulo contorneado proximal, como ocurre con la glucosa, por lo que todo el tracto urinario puede visualizarse en los estudios PET- $^{18}\text{F}$ FDG. Los sistemas pielocaliciales de pacientes mal hidratados o las ectasias piélicas se van a representar como depósitos focales, que habrá que diferenciar de los patológicos. En niños puede existir captación fisiológica en el área del pañal secundario a contaminación urinaria externa.



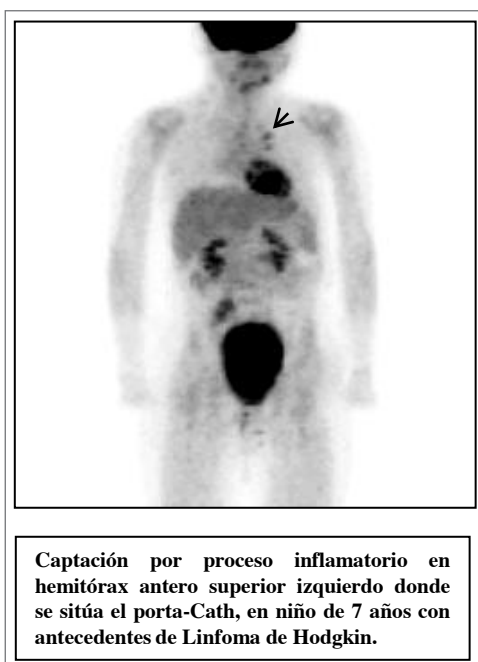
**Figura 48.** Biodistribución fisiológica de la  $^{18}\text{F}$ FDG en el adulto.



**Figura 49.** Biodistribución fisiológica de la  $^{18}\text{F}$ FDG en edad pediátrica.

### ■ Captación de la $^{18}\text{F}$ FDG en procesos benignos y enfermedades no tumorales

También existe captación de  $^{18}\text{F}$ FDG en procesos benignos y enfermedades no tumorales. Las inflamaciones e infecciones pueden producir depósitos de FDG similares a los que se producen en las lesiones neoplásicas ya que las células que componen los infiltrados inflamatorios pueden captar  $^{18}\text{F}$ FDG<sup>129</sup> (Figura 50). En general, las bronquitis, neumonías, abscesos, vasculitis, cambios inflamatorios post radioterapia...etc producen captaciones de  $^{18}\text{F}$ FDG, generalmente de menor intensidad que las que provocan las lesiones tumorales y con una distribución característica. Sin embargo, se han descrito acumulaciones focales muy intensas de FDG en sarcoidosis, tuberculosis y otras inflamaciones granulomatosas como la histoplasmosis y la aspergillosis<sup>130</sup>, difíciles de diferenciar de la distribución de las lesiones tumorales.



**Figura 50.** Captación por proceso inflamatorio en hemitórax antero superior izquierdo donde se sitúa el porta-cath, en niño de 7 años con antecedentes de enfermedad de Hodgkin.

### ■ Biología tumoral y FDG

El tejido tumoral presenta unas anomalías metabólicas y fisiológicas que lo diferencian claramente del tejido normal. La PET- $^{18}\text{F}$ FDG puede obtener imágenes de muchos de esos procesos bioquímicos alterados y permite definir las características biomoleculares de la célula neoplásica.

La concentración de la FDG en las células tumorales es un reflejo del aumento de su metabolismo glucídico para poder mantener una elevada tasa de crecimiento y/o proliferación<sup>131</sup>. La necesidad de ATP para los procesos anabólicos referidos se traduce en un incremento de la captación de glucosa, por lo que la utilización de la  $^{18}\text{F}$ FDG en oncología se fundamenta en la observación de que las células tumorales muestran una glicolisis aumentada, debido a estos tres factores (Figura 51):

1. El incremento en el número de transportadores de membrana para la glucosa (los denominados GLUT1 a GLUT14) está originado por un incremento de la expresión de sus genes<sup>132,133</sup>. Tal es así, que para algunos autores el incremento de la expresión del gen GLUT-1 es uno de los marcadores más tempranos de transformación tumoral. Así se ha demostrado que la expresión de GLUT1 es mayor en las células tumorales que en las células normales en órganos como la glándula mamaria<sup>134</sup> o en el páncreas<sup>135</sup>, siendo máxima en el cáncer de pulmón y mínima en los tumores de células renales.



2. El aumento de la actividad de varias enzimas de la vía glicolítica como la hexoquinasa, fosfofructokinasa y piruvato deshidrogenasa tanto por modificaciones alostéricas como por un incremento de la expresión de sus genes<sup>136</sup>. En modelos experimentales se ha demostrado una sobreexpresión de la hexoquinasa de hasta 5 veces cuando la célula sufre la transformación neoplásica<sup>137</sup>, siendo este incremento directamente proporcional al grado de malignización tisular.
3. A todo esto se une el hecho de que la degradación de la glucosa en las células tumorales tiene lugar mediante una vía anaeróbica, en la que el rendimiento energético es de únicamente 2 moléculas de ATP por molécula de glucosa (38 ATP mediante la oxidación aeróbica). El motivo de que la célula tumoral utilice preferentemente el metabolismo anaeróbico, a pesar de su menor rendimiento energético, se debe fundamentalmente a la velocidad con que se obtiene la energía en uno y otro caso, siendo ésta casi 100 veces más rápida en el primero. De este modo, y siempre que el aporte del sustrato energético sea suficiente, una célula tumoral en crecimiento compensa el menor rendimiento energético del proceso anaeróbico con su mayor velocidad, de tal modo que el consumo de glucosa es muy elevado.

En conjunto, estos tres factores provocan una diferencia sustancial en la intensidad del depósito de FDG entre las células tumorales y las que no lo son, y posibilitan la utilización de este radiofármaco como un indicador indirecto de proliferación celular.

Se ha descrito una clara correlación entre el grado histológico de malignidad y la captación de <sup>18</sup>FDG en algunos de ellos, como los gliomas<sup>138</sup>, los linfomas<sup>139</sup> y los sarcomas<sup>140</sup>. Como regla general los tumores de alto grado presentan una elevada captación de <sup>18</sup>FDG y en los de bajo grado existe una pobre captación. Algunos estudios in vitro indican que la captación de <sup>18</sup>FDG se relaciona más con el número de células viables que con la tasa de proliferación<sup>141</sup>.

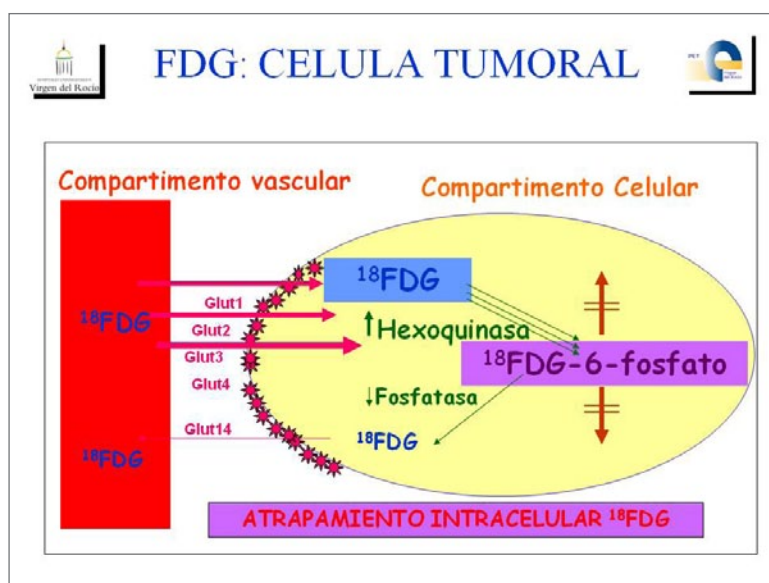
Ya hemos dicho que la <sup>18</sup>FDG no es específica de los tejidos tumorales, así que cualquier proceso inflamatorio o infeccioso puede ser visualizado con mayor o menor intensidad en relación al depósito del trazador en los macrófagos y en el tejido de granulación<sup>142</sup> (sarcoidosis<sup>143</sup>, abscesos<sup>144</sup> y hematomas intracerebrales<sup>145</sup>) (Tabla 13)<sup>146</sup>.

**Tabla 13.** Factores que Influyen en la Captación Celular de  $^{18}\text{F}$ FDG en los Tumores

		Alta Captación	Baja Captación
<b>Factores Intrínsecos (histológicos)</b>	Heterogeneidad Celular	-Lesiones tumorales que se acompañen de una mayor reacción inflamatoria (el 29% de la captación de la lesión tumoral se debe a tejido de granulación peritumoral).	-Células tumorales que contengan gran cantidad de mucina, tejido conectivo o áreas necróticas extensas.
	Forma de crecimiento		
	Masa de células viables	>30% de células neoplásicas viables dentro de la masa tumoral <sup>147</sup> .	<30% de células neoplásicas viables dentro de la masa tumoral.
	Grado de diferenciación	-Tumores desdiferenciados agresivos.	-Tumores bien diferenciados.
	Histología	-Glioblastoma Multiforme -Ca. Pulmón epidermoide -Melanoma -Sarcoma de alto grado -LNH DCG B...etc	-Gliomas de bajo grado. -Carcinoma bronquioloalveolar. -Tumor carcinoide de pulmón. -Carcinomas mucinosos. -Carcinoma lobulillar infiltrante de mama. -Sarcomas de bajo grado. -LNH Folicular de bajo grado.
	Grado de hipoxia	-Células hipóxicas localizadas en el interior de tumores sólidos más allá de 100-200 micras del aporte sanguíneo (aumento en la captación de $^{18}\text{F}$ FDG secundario a una mayor expresión de transportadores de alta afinidad GLUT1 así como mayor degradación de glucosa como mecanismo de compensación energético del metabolismo anaerobio secundario a la hipoxia <sup>148</sup> ).	
<b>Factores Extrínsecos</b>	Glucemia:	-Tumores Cerebrales: la hiperglucemia aumenta la diferencia tumor / fondo cortex cerebral <sup>149</sup> .	-Hiperglucemia (DM no controlada, toma corticoides...). Por competitividad de la FDG y glucosa endógena. -Hiperinsulinemia (ingesta, ...). la concentración de GLUT4 en las membranas celulares del corazón y del músculo esquelético se incrementa de 5 a 40 veces respecto a las concentraciones normales, desviando la mayor parte de la glucosa, y por tanto de $^{18}\text{F}$ FDG, a estos órganos.
	Tamaño de la lesión	-Lesión >1 cm.	<0,8 cm (depende de la resolución espacial del tomógrafo PET).
	Localización	-Pulmón, tejido graso.	-Córtex Cerebral. -Hígado (por relación tumor/fondo).
	Efecto de volumen parcial		Junto con la atenuación sufrida por los fotones en el interior del cuerpo antes de interaccionar con el detector, determinan la resolución de contraste.
	Tratamientos oncológicos	-Procesos inflamatorios post-RT.	Tratamiento QT.

DM: diabetes mellitus; QT: quimioterapia; Ca: carcinoma

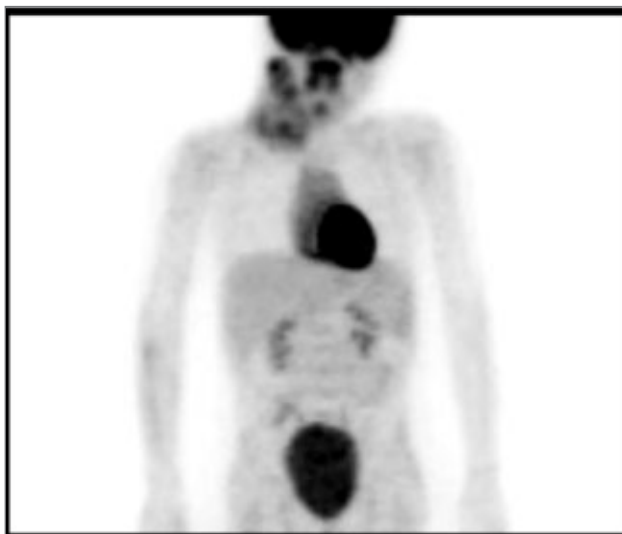
En definitiva la PET- $^{18}\text{F}$ FDG permite detectar los cambios metabólicos que ocurren en los tejidos tumorales y que preceden siempre a los cambios estructurales, por lo que facilita el diagnóstico de localización y extensión de la enfermedad cancerosa, ofreciendo una información valiosa, y como ya hemos comentado, en muchos casos ya ha sido incorporada a los protocolos de diagnóstico de la oncología clínica (Figura 52) (Figura 53).



**Figura 51.** Bases fisiopatológicas de la FDG en las células tumorales malignas.



**Figura 52.** Paciente adulto diagnosticado de LNH con captación patológica de  $^{18}\text{F}$ FDG que muestra afectación linfática supra e infradiaphragmática así como esplenomegalia linfomatosa e infiltración difusa en médula ósea.



**Figura 53.** Captación patológica en conglomerado adenopático cervical derecho con infiltración tumoral por enfermedad de Hodgkin en niño de 7 años.

### ■ Dosimetría $^{18}\text{F}$ FDG

Hay varios factores que afectan a la dosimetría de los isótopos emisores de positrones con respecto a los radiofármacos con isótopos de un solo fotón, ya que en primer lugar la energía de cada fotón es mayor (511 keV, en comparación con 140 keV para  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ), en segundo lugar hay 2 fotones emitidos por cada desintegración, lo que conlleva a una mayor afluencia de energía por unidad de actividad con respecto a los isótopos de fotón único, y por último la mayor energía del fotón superior provoca que una fracción más pequeña de los fotones sean absorbidos dentro del paciente. En la Tabla 14 se resume la dosimetría de la  $^{18}\text{F}$ FDG para los órganos seleccionados, así como la dosis efectiva en la población pediátrica, sobre la base de una actividad administrada de 5,55 kilobecquerelios/kilogramos (kBq/Kg), escalando por peso<sup>150</sup>. En ella podemos observar que la dosimetría es ligeramente superior en los adultos, con una dosis efectiva de 5,1 milisievert (mSv) para un paciente de 1 año de edad, y 7,4 mSv para un adulto. El órgano crítico es la pared de la vejiga, con una dosis de 6 a 8 veces superior a la dosis efectiva.

**Tabla 14.** Dosimetría de la  $^{18}\text{F}$ FDG

	Edad del Paciente				
	1 Año	5 Años	10 Años	15 Años	Adultos
Peso (Kg)	9,8	19,0	32,0	55,0	70,0
Actividad administrada (MBq)	54,5	105,6	177,8	305,6	389,0
Vejiga (mSv)	32,1	33,8	49,8	64,2	62,2
Cerebro (mSv)	2,6	3,6	5,3	8,6	10,9
Corazón (mSv)	19,1	21,1	21,3	24,8	24,1
Riñones (mSv)	5,2	5,7	6,4	7,6	8,2
Médula Ósea (mSv)	3,3	3,4	3,9	4,3	4,3
Dosis Efectiva (mSv)	5,2	5,3	6,4	7,6	7,4

Kg: kilogramo; MBq: megabecquerelios; mSv: milisievert.

En la Tabla 15 se compara la dosis efectiva de la  $^{18}\text{F}$ FDG con respecto a otros radiofármacos usados en medicina nuclear, y se evidencia como la dosis de radiación absorbida a partir de una exploración PET- $^{18}\text{F}$ FDG es considerablemente menor que la dosis absorbida cuando se usa el  $^{67}\text{Ga}$  citrato<sup>150</sup>.

**Tabla 15.** Dosis Efectiva en Pediatría para distintos Radiofármacos

Radiofármaco	Actividad Máxima Administrada (MBq)	1 Año	5 Años	10 Años	15 Años	Adultos
$^{18}\text{F}$ FDG	389	5,2	5,3	6,4	7,6	7,4
$^{67}\text{Ga}$ Citrato	222	19,9	19,9	20,3	22,7	22,2
$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP	740	2,8	2,8	3,7	4,1	4,2
$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sestaMIBI	740	4,7	4,6	5,4	5,8	5,8
$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO	740	5,1	5,4	5,8	6,4	6,9

MBq: megabequerelios; MDP: metiléndifosfonato; MIBI: hexaquis-2 metoxy-isobutil-isonitrilo; HMPAO: hexametilpropilenamina oxima.

En los nuevos tomógrafos híbridos PET/TAC, además debe tenerse en cuenta la dosis por la TAC que puede variar dependiendo de la tensión del tubo y del tamaño del paciente, tal y como se muestra en la Tabla 16, teniendo en cuenta que se ha obtenido con un tubo de 130 miliamperios (mA), mostrando como los pacientes más pequeños reciben una dosis sustancialmente mayor con los mismos parámetros de adquisición TC.

**Tabla 16.** Dosimetría por la TC según Edad (mGy)

Kvp	Recién Nacido	1 Año	5 Años	10 Años	Adulto
80	7,0	5,7	4,5	3,8	1,5
100	13,5	11,3	9,0	7,9	3,5
120	21,4	18,2	14,9	12,9	6,0
140	30,1	25,8	21,8	18,9	9,0

Kvp: pico de kilovoltaje; mGy: miligray.

### 11.3. TOMÓGRAFOS POR EMISIÓN DE POSITRONES: PET Y PET/TAC

El tomógrafo PET está diseñado para registrar la radiación electromagnética procedente de la reacción de aniquilación de los positrones con los electrones de la materia en el paciente. La línea que une a los dos detectores implicados en la misma aniquilación se la denomina línea de respuesta (LOR) y a su proceso de identificación por parte del equipo, colimación electrónica. Para que una coincidencia sea considerada como válida los dos fotones deben alcanzar los respectivos detectores en un intervalo de tiempo establecido (ventana de coincidencia) del orden de los nanosegundos y su energía debe superar un umbral mínimo que asegure que no han sufrido dispersiones de importancia en el trayecto. El factor más importante a la hora de establecer la ventana temporal de coincidencia es la capacidad del cristal de centelleo para producir luz (Figura 54).

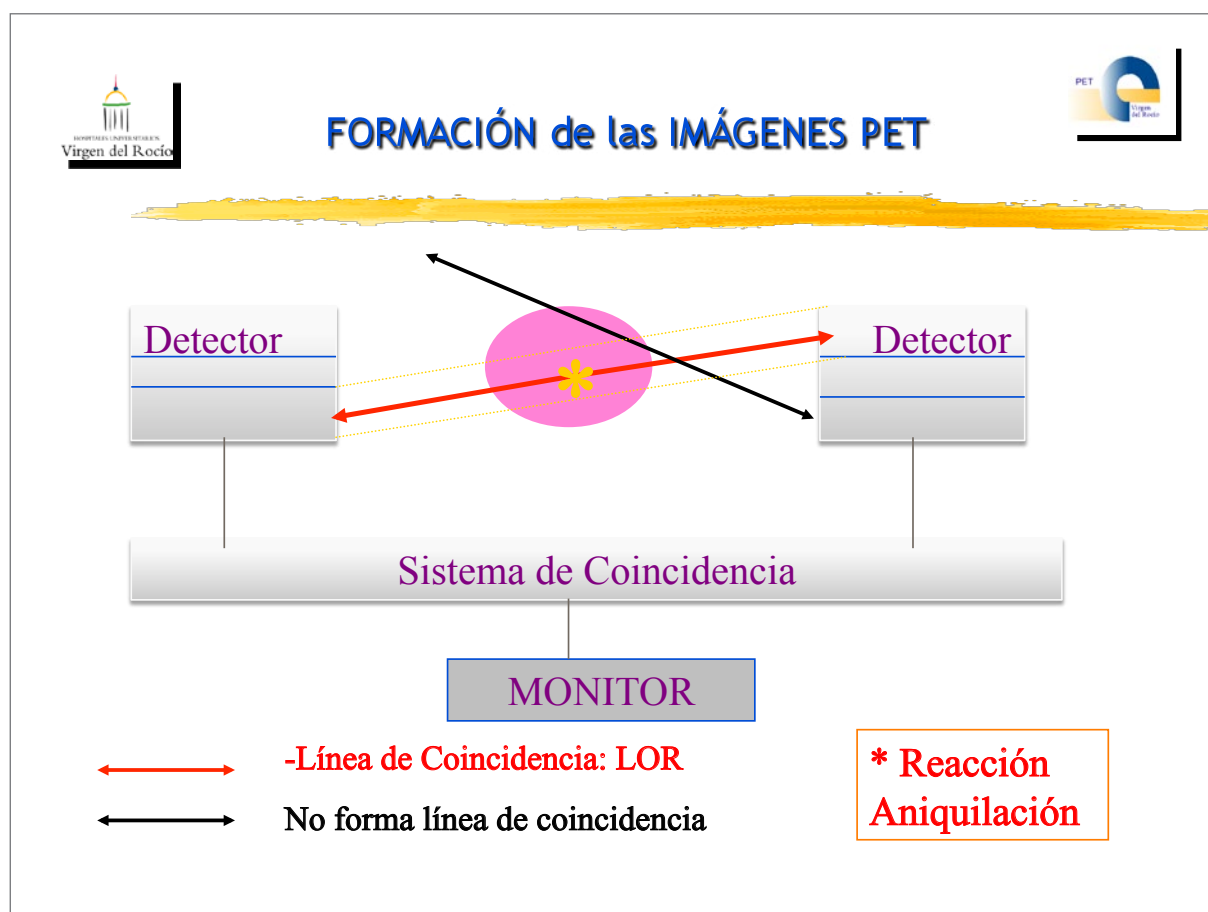
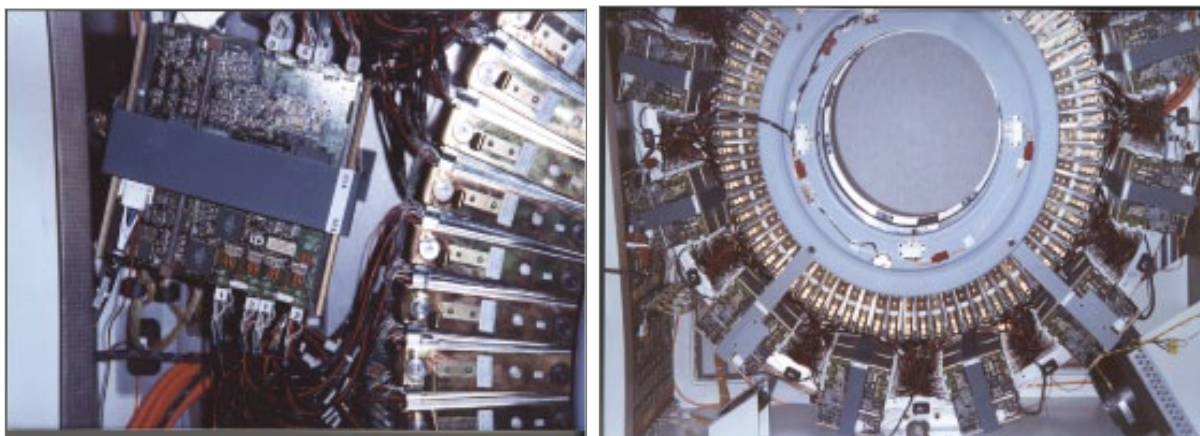


Figura 54. Formación de imágenes PET: Línea de Coincidencia.



La energía relativamente alta de los fotones de aniquilación obliga a incorporar a los detectores dedicados a PET un tipo de cristal de centelleo más denso, que sea capaz de frenar esta radiación en unos espesores reducidos de material. El cristal más utilizado en los tomógrafos PET es el germanato de bismuto (BGO) entre otras cosas por tener un número atómico efectivo elevado, a pesar de contar con dos considerables defectos para desarrollar su labor (modesto productor de luz, sobre todo si lo comparamos con el cristal de centelleo de referencia, yoduro de sodio activado con talio [I<sup>131</sup>Na (TI)], y en segundo lugar su capacidad de resolución en energía). Estas limitaciones quedan compensadas porque el BGO permite una distribución de los cristales y los tubos fotomultiplicadores en módulos independientes llamados bloques detectores (Figura 55). Al igual que en las gammacámaras convencionales se realiza un acoplamiento óptico entre un cristal de centelleo y el tubo fotomultiplicador para transformar energía electromagnética en impulsos eléctricos, sin embargo a diferencia de éstas en el tomógrafo PET de BGO la disposición en bloques consiste en una matriz de pequeños cristales de BGO acoplados a un número determinado de tubos fotomultiplicadores. Esta distribución es la más eficiente permitiendo una alta sensibilidad y resolución ya que ofrece al equipo de un carácter puramente modular en el que cada matriz de cristales es independiente de su vecina y cuenta con electrónica propia para dar salida a los eventos registrados. Mientras se detecta cada evento y se le asigna matemáticamente una posición en la matriz de cristal, período durante el que ese bloque no es capaz de detectar ningún otro, el resto de los bloques sigue activo y por tanto la práctica totalidad de su superficie útil de detección<sup>151</sup>.



**Figura 55.** A.-Bloque detector de cristales de germanato de bismuto (BGO). B.-Los bloques se configuran formando el anillo de un tomógrafo PET ECAT-EXACT-HR+ (Siemens®).

En los últimos años se han invertido muchos recursos en investigar nuevos cristales de centelleo apareciendo en el mercado los nuevos tomógrafos PET con cristales de ortosilicato de lutecio (LSO) y el ortosilicato de gadolinio (GSO). En la Tabla 17 se describen las principales características físicas de los distintos cristales.

**Tabla 17.** Principales Características Físicas de los Cristales de Centelleo PET

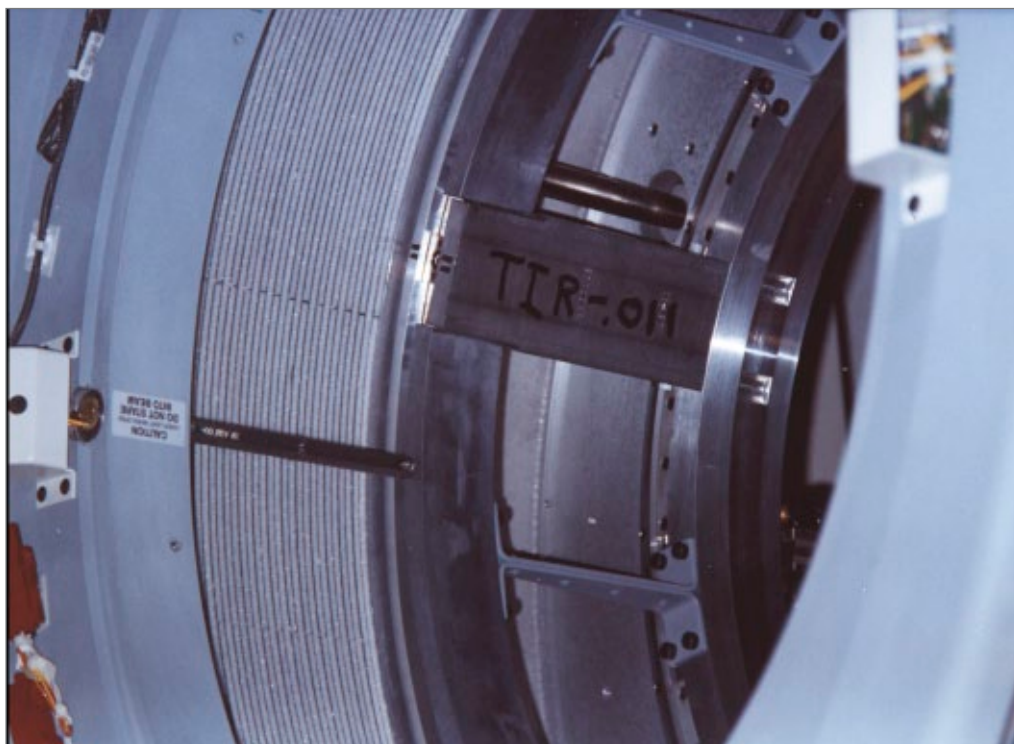
	Nal	BGO	LSO	GSO
Densidad (g/mL)	3,7	7,1	7,4	6,7
Número Atómico Efectivo	51	74	66	61
Longitud de Atenuación para 511 keV (cm)	2,88	1,05	1,16	1,43
Tiempo de Extinción (ns)	230	300	35-45	30-60
Fotones/MeV	38.000	8.200	28.000	10.000
Porcentaje de Luz (% Nal)	100	15	75	25
Resolución en Energía a 511 keV (%)	8	12	10	9
Higroscópico	Sí	No	No	No

Nal: yoduro de Sodio; BGO: germanato de bismuto; LSO: ortosilicato de lutecio; GSO: ortosilicato de gadolinio; g: gramos; mL: mililitros; cm: centímetros; ns: nanosegundos; MeV: megaelectrónvoltio; keV: kiloelectrónvoltio.

### ■ Corrección de Atenuación

Entre un 60 y un 80% de los fotones sufren algún tipo de atenuación en su camino por alcanzar los detectores, por lo que una imagen PET no corregida por la atenuación de los tejidos presentará una pérdida más que considerable de captación de sus estructuras centrales frente a un aumento de captación de las más periféricas y además falseará la cuantificación de las imágenes. A pesar de eso la imagen de emisión sin corrección de atenuación (CA) tiene sus ventajas sobre la imagen corregida ya que puede ser más fácil encontrar una lesión pequeña y externa (ej: metástasis subcutánea de melanoma, pequeños nódulos pulmonares). La práctica clínica ha demostrado que la valoración conjunta de ambos estudios es más eficaz a la hora de detectar lesiones de este tipo.

Para realizar la corrección de atenuación es necesario obtener en cada caso el coeficiente de atenuación lineal para la energía de 511 keV derivada de la aniquilación de los positrones (« $\mu$ »). Para ello se obtiene una imagen de transmisión empleando una fuente radiactiva monoenergética o los rayos «X» de la TAC en los modernos equipos híbridos. En una imagen PET con CA cada punto de la imagen de emisión es corregido por un factor que pondera la probabilidad de que los fotones procedentes de una aniquilación en ese punto alcancen los detectores, en función de su situación y de la densidad del tejido a atravesar. Los coeficientes « $\mu$ » que se aplican al estudio de emisión sin CA se obtienen del cociente entre las cuentas del llamado *blank scan* (valores en el estudio transmisión cuando no hay ningún objeto en el interior del campo de visión del tomógrafo PET) y las del estudio de transmisión del paciente. Para obtener estas imágenes de transmisión el tomógrafo PET está dotado con una fuente externa, que en el caso de los tomógrafos instalados con cristal de BGO son de 68-Germanio ( $^{68}\text{Ge}$ ), que también es un emisor de positrones con un  $T_{1/2}$  de 9 meses (Figura 56) (Figura 57).



**Figura 56.** Fuentes externas de  $^{68}\text{Ge}$  en el interior del gantry de tomógrafo PET ECAT-EXACT-HR+ (Siemens®).



**Figura 57.** Primer tomógrafo PET implantado en el Sistema Sanitario Público Español (2001), instalado en el servicio de Medicina Nuclear del Hospital Virgen del Rocío de Sevilla. Modelo ECAT-EXACT-HR+ (Siemens®) con detectores de germanato de bismuto (BGO).

El primer tomógrafo PET/TAC, diseñado por D. Townsend y Cherry, fue introducido para el uso clínico en 1998 en el Medical Center de la Universidad de Pittsburgh tras tres años de desarrollo<sup>152</sup>. La motivación que impulsó el diseño de este equipo híbrido fue la obtención de imágenes clínicas tanto de PET como de tomografía axial computarizada (TAC), en un mismo tomógrafo. A posteriori se obtuvieron otros beneficios como la disponibilidad de la imagen TAC para la CA de las imágenes PET y la reducción del tiempo dedicado al estudio de transmisión, desde los 20-30 minutos con una fuente de  $^{68}\text{Ge}$  a menos de un minuto en un equipo TAC<sup>153</sup>.

La combinación en un único tomógrafo de los equipos PET y TAC (Figura 58) ofrece una elevada resolución anatómica. Las dos modalidades son complementarias, ya que la imagen PET tiene una resolución geométrica limitada, que le resta precisión anatómica, y la imagen del TAC carece de la información funcional y metabólica de la PET impuesta por la especificidad fisiopatológica derivada de las moléculas utilizadas<sup>154</sup>.



**Figura 58.** Inauguración del tomógrafo híbrido PET/TAC Biograph-16 (Siemens®) del Servicio de Medicina Nuclear del Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla en Julio de 2007.

La complejidad de los equipos hace necesaria la utilización de estrictos controles de calidad que aseguren su funcionamiento óptimo en cada momento. Entre ellos destacamos los que se exponen en la Tabla 18:



**Tabla 18.** Controles de Calidad del Tomógrafo PET/TAC

	Tomógrafo PET ó PET/TAC	TAC (del tomógrafo PET/TAC)	
<b>Diario</b>	-Control de Calidad Diario (sin normalización) <i>[Daily QC (without Normalization)]</i>	-Control de Calidad Diario del TAC: <i>(Daily QC for CT)</i>	-Chequeo del TAC <i>(CT-Checkup)</i>
	-Prueba $\chi^2$ para PET: -Prueba de Uniformidad <i>(Check <math>\chi^2</math> for PET: -Uniformity test)</i>		-Calibración de los valores Hounsfield para el agua <i>(TAC value of water)</i> -Ruido del <i>pixel</i> (Pixel Noise) -Voltaje del tubo <i>(Tube Voltage)</i>
<b>Trimestral</b>	-Prueba de Normalización <i>(Normalization test)</i>	-Reproductibilidad: <i>(Constancy)</i>	
	-Calibración de los detectores (Configuración <i>Gantry</i> ) <i>[Calibration of detectors (Gantry Setup)]</i>	-Calibración de coincidencia del FOV del TAC y el gantry PET para su corrección <i>(OFFSET GANTRY PET/CT)</i>	
<b>Semestral</b>	-Alineamiento del tiempo de coincidencia de los detectores del gantry <i>(Time alignment for the gantry)</i>	-	
<b>Anual</b>	-Factor de Calibración Cruzada <i>(Cross Calibration Factor)</i> -Prueba de Calidad de la Imagen con fantoma Nema <i>(Nema Image Quality Test With Nema Image Quality Phantom)</i>	-	

QC: control de calidad (Quality Control); CT: computed tomography; FOV: field of view (campo de visión).

#### 11.4. ANÁLISIS DE LAS IMÁGENES PET-<sup>18</sup>F DG

Además de conocer la distribución corporal normal de la FDG y las causas que pueden provocar cambios en ella, es recomendable utilizar protocolos preestablecidos de adquisición y procesamiento de las imágenes adaptados a los requerimientos clínicos de los pacientes. Estos protocolos normalizados de trabajo (PNT) son fundamentales para la explotación de los resultados clínicos con fines investigadores.

#### 11.4.1. Análisis Cualitativo

La interpretación de estudios PET- $^{18}\text{F}$ FDG debe realizarse siempre de forma visual. El criterio visual genérico utilizado para caracterizar una lesión como patológica es que la captación de  $^{18}\text{F}$ FDG por la misma sea mayor que la del fondo vascular del mediastino.

Para realizar una correcta interpretación de la exploración ya hemos comentado que se requiere estar familiarizado con la imagen y sus variantes fisiológicas (Figura 48) (Figura 49), pero además hay que conocer la historia clínica del paciente, ya que para evitar resultados FP es fundamental saber si el paciente puede padecer una infección o un proceso inflamatorio, si ha sido intervenido quirúrgicamente o tratado con RT, si porta drenajes, colostomía, prótesis, etc (Figura 50). Por otra parte, es fundamental recordar los principios básicos y vías de diseminación de la patología oncológica y por último, utilizar los recursos metodológicos que permiten reducir la aparición de artefactos.

En el análisis visual de las imágenes tomográficas se ha de describir cualquier depósito de FDG no explicado por la distribución fisiológica de la FDG, teniendo en cuenta las peculiaridades clínicas de cada paciente. Ya hemos visto que se debe hacer la valoración tanto de las imágenes tomográficas originales como de las corregidas por atenuación, con el fin de obtener las ventajas antes expuestas pero también para detectar artefactos de reconstrucción de las imágenes producidos por movimientos del paciente. Es indispensable hacer la valoración visual en las consolas de procesamiento, empleando los sistemas que permiten visualizar una determinada zona en los cortes transversal, sagital y coronal simultáneamente, y el modo cine con rotación de la imagen completa en 3D<sup>155</sup>.

#### 11.4.2. Análisis Semicuantitativo

La cuantificación en valores absolutos requiere la extracción seriada de sangre venosa arterializada, lo cual hace que su aplicación quede reservada a estudios experimentales y de investigación.

Es posible obtener información semicuantitativa del grado de captación del trazador en los tejidos, calculando la actividad del trazador en una región de interés, mediante un algoritmo matemático, que correlaciona la dosis de actividad administrada y el peso del paciente, con la distribución de la FDG en función del tiempo transcurrido desde su administración, obteniendo un indicador numérico denominado *standard uptake value* (SUV) (valor de captación estándar) que refleja la mayor o menor avidéz de los tejidos por la FDG<sup>156</sup>, y que se correlaciona bien con el grado de proliferación celular.

$$\text{SUV} = \frac{\text{dosis administrada corregida por decay} / \text{actividad } ^{18}\text{F}\text{FDG en tejidos}}{\text{dosis administrada} / \text{peso paciente}}$$

Decay: decaimiento radiactivo



Se han definido otros índices semicuantitativos como el *differential uptake rate* (DUR) (tasa de absorción diferencial) o la *differential absorption rate* (DAR) (tasa de absorción diferencial), que realmente reflejan el mismo concepto ya que miden la captación de la lesión (MBq/cc) en las imágenes corregidas por atenuación, en relación con la dosis inyectada corregida por el peso del paciente (MBq/Kg). Estos índices no son utilizados en la práctica clínica.

La obtención del SUV permite complementar la información diagnóstica del análisis cualitativo, y su utilización para diferenciar si la captación de FDG se debe a un proceso maligno o benigno, ya que las lesiones neoplásicas suelen presentar valores de SUV más elevados. Como orientación el valor de referencia de SUV empleado como umbral de normalidad es de 2,5. Sin embargo, debe considerarse solamente un valor de referencia, ya que como hemos expuesto anteriormente, el grado de captación de la  $^{18}\text{F}$ -FDG varía de unos tejidos a otros y de unas circunstancias metabólicas a otras.

Cabe destacar que el SUV desempeña un papel fundamental en los estudios longitudinales de los pacientes oncológicos, permitiendo la valoración de la respuesta al tratamiento, ya que la captación de la  $^{18}\text{F}$ FDG refleja con rapidez y fidelidad la sensibilidad de las células oncológicas a la QT y a la RT, pudiendo emplearse como una guía de inestimable valor para el manejo terapéutico de estos pacientes<sup>157</sup>.

Sin embargo hay que tener en consideración los factores que pueden influir en el valor del SUV (Tabla 19).

**Tabla 19.** Factores que Influyen en la Medición del Valor del SUV

	SUV	SUV	Influencia
<b>Glucosa endógena</b>	Normo glucemia	Hiper glucemia	El SUV puede disminuir cerca del 42% cuando el paciente presenta niveles de glucemia incrementados, en un factor 2 respecto a los niveles de ayunas.
<b>Tiempo adquisición</b>	60 minutos	< 45 minutos	El valor del SUV obtenido a los 60 minutos post inyección, es un 40% mayor que el obtenido a los 30 minutos.
<b>Tipo tejido</b>	Tejido Muscular	Tejido Graso	Se han realizado modificaciones para el cálculo del SUV que tengan en cuenta estas variaciones, corrigiendo los valores por la superficie corporal o la masa muscular <sup>158</sup> .
<b>Tamaño de la lesión.</b>	Grande	Pequeña	Una lesión tumoral con un tamaño menor de 2 veces la resolución del tomógrafo, presentará una disminución del 50% en el valor del SUV respecto al valor real.
<b>Tamaño del ROI</b>	Grande	Pequeña	Un incremento en el tamaño de la región de interés (ROI) en un factor 10, condiciona una disminución del 66% en el valor del SUV.
<b>Ubicación del ROI</b>	Zona de mayor actividad	Incluye Periferia	La colocación del ROI rodeando la totalidad del foco, con determinación de un valor promedio de toda la región, modificará el SUV debido a la influencia de la menor densidad de cuentas en la periferia.

ROI: región de interés.

Dentro de una región de interés (ROI) (*region of interest*) se pueden calcular el SUV máximo y el SUV medio. Se recomienda utilizar el valor máximo porque es más reproducible y no depende tanto del tamaño de la ROI.

A pesar de estas limitaciones antes expuestas el SUV es útil para evaluar la respuesta terapéutica en un paciente individual ya que podemos asumir que el error cometido (antes y después), si mantenemos constantes los parámetros de la exploración, está afectado por los mismos factores.

Es más fácil interpretar la PET-<sup>18</sup>FDG si disponemos del TAC o de la RMN, ya que mediante procedimientos de fusión podemos localizar exactamente donde se sitúan los depósitos patológicos de <sup>18</sup>FDG. Los nuevos sistemas híbridos PET/TAC integran ambas imágenes por lo que se consiguen mejoras en la interpretación del PET aumentado especialmente la especificidad.

#### 11.4.3. Evaluación de la Respuesta al Tratamiento

El éxito creciente de estas nuevas terapias hace necesario disponer de métodos eficaces de evaluación de la respuesta al tratamiento, que permitan determinar cuándo han tenido éxito, y que puedan indicar precozmente como está respondiendo el tumor a la terapia. Hasta la llegada de la PET-<sup>18</sup>FDG, los criterios utilizados para la evaluación de la respuesta al tratamiento se basaban en los cambios experimentados en el volumen tumoral medidos sobre las imágenes seriadas de la TC, y conocidos actualmente como criterios RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*) (Criterios de evaluación de respuesta en tumores sólidos)<sup>159</sup>. El primer consenso de los criterios de respuesta al tratamiento aceptados universalmente para el LNH, y que se utilizaron también para la EH, fueron publicados en 1999 por el *National Cancer Institute Working Group* (NCI-WG)<sup>160</sup>.

Sin embargo, la evaluación de la respuesta en base a los cambios registrados en las imágenes del TC es muy deficiente, debido a la incertidumbre existente en el TC sobre la extensión real de la enfermedad al comienzo del tratamiento, en el LNH especialmente en lo referente a la afectación extranodal esplénica, médula ósea o hepática. Por otra parte, todos los tumores tienen una composición estructural compleja correspondiendo un porcentaje importante de su volumen a tejido de sostén e inflamatorio. Otra dificultad añadida es la persistencia de masas residuales inflamatorias incluso meses después de finalizado el tratamiento, en las que no se encuentran células tumorales.

La evaluación de la respuesta al tratamiento empleando la PET-<sup>18</sup>FDG, permite obtener datos sobre los cambios en el metabolismo glicolítico celular, que reflejan más precozmente los cambios inducidos por el tratamiento sobre el tumor. Así se ha demostrado como el grado de captación de la <sup>18</sup>FDG (SUV) en el tumor disminuye progresiva-

mente en aquellos pacientes que responden a la terapia, mientras que no se modifica o aumenta si la enfermedad progresa. Es por esto que la PET-<sup>18</sup>F DG es capaz de evaluar la respuesta al final del tratamiento QT o RT con una alta eficacia diagnóstica en varios tumores, pudiendo diferenciar entre el tejido fibroso-cicatricial (ó radionecrosis) y los restos tumorales (ó recidiva post-radioterapia), siendo posible así detectar enfermedad tumoral residual post-tratamiento que puede ser susceptible de un cambio en la actitud terapéutica<sup>161-163</sup>. Además, la PET-<sup>18</sup>F DG puede predecir la respuesta al tratamiento tras sólo el primer/segundo ciclo de QT diferenciando los pacientes respondedores de los no respondedores.

En 1999 la *European Organization for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) desarrolló una guía para la utilización de la PET-<sup>18</sup>F DG en la evaluación de la respuesta al tratamiento de los tumores, estableciendo cuatro grados de respuesta: respuesta completa, respuesta parcial, enfermedad estable y progresión de la enfermedad, siendo publicados dichos criterios por Young H. y col. en 1999<sup>164</sup>. Posteriormente, el IWG se volvió a reunir en el 2007 para actualizar los criterios publicados en 1999 por el NCI-WG incorporando la PET-<sup>18</sup>F DG en los criterios para evaluar la respuesta al tratamiento del linfoma maligno, siendo publicado el primer consenso para la interpretación de la PET-<sup>18</sup>F DG post-terapia por el *International Harmonization Project* (IHP) del IWG o los denominados nuevos criterios Cheson<sup>165</sup>. Tanto los criterios EORTC de 1999 como los nuevos criterios Cheson o criterios IHP del 2007, serán descritos en el apartado de Material y Métodos.

### 11.5. INDICACIONES DE LA PET-<sup>18</sup>F DG EN ONCOLOGÍA

La incidencia del cáncer está aumentando de forma importante en las últimas décadas, constituyendo actualmente la segunda causa de muerte en los países desarrollados.

Se están realizando grandes esfuerzos en la búsqueda de terapias eficaces con resultados muy esperanzadores, que han mejorado las expectativas de supervivencia de muchos tumores. La aplicación de los nuevos protocolos terapéuticos, requiere el empleo de medios de diagnóstico que permitan la detección precoz de la enfermedad y la fijación del estadio en que se encuentra con la mayor precisión posible. Esto no se puede conseguir en muchos casos, ya que las técnicas convencionales de diagnóstico (TC y RMN) se basan en la detección de alteraciones de carácter estructural, cuya aparición significa en muchos pacientes, que la enfermedad se encuentra ya en una fase avanzada de su historia natural.

La PET-<sup>18</sup>F DG permite detectar los cambios metabólicos que ocurren en los tejidos tumorales y que preceden siempre a los cambios estructurales, por lo que facilita el diagnóstico de localización y extensión de la enfermedad cancerosa, ofreciendo una información valiosa, que en muchos casos ya ha sido incorporada a los protocolos de diagnóstico de la Oncología Clínica.

La introducción de una nueva técnica diagnóstica en un sistema de salud público como el nuestro requiere la valoración previa de su eficacia clínica y la evaluación del coste oportunidad de las inversiones necesarias. Esto es especialmente necesario en el caso de la PET que requiere estar totalmente validada, debido al alto coste de las inversiones iniciales de las instalaciones PET, sobre todo las que incluyen ciclotrón, por lo que la utilización clínica de la PET ha estado sujeta a numerosas conferencias de consenso, y limitado su uso tanto por *Medicare* (programa de cobertura de seguridad social) en Estados Unidos, el *National Health Service* (NHS) en Reino Unido y en otros sistemas de salud europeos. Para ello, previamente a su uso generalizado debemos haber estudiado las aplicaciones de la PET en determinadas condiciones clínicas y cuantificar su utilidad en cada una de ellas, para lo cual no es suficiente con conocer su sensibilidad, especificidad, exactitud y precisión, sino que necesitamos también conocer sus valores predictivos positivo y negativo, que son los que realmente serán de utilidad al clínico, pues le va a ayudar a tomar las decisiones pertinentes en el manejo de su paciente. Al introducir una nueva prueba diagnóstica complementaria es necesario conocer su papel, y su relación con respecto a las restantes técnicas diagnósticas utilizadas, así como establecer su lugar en los árboles de decisión clínica que se estaban utilizando, dando lugar a modificaciones de la estrategia diagnóstica y creando nuevos algoritmos, teniendo en cuenta el impacto clínico de la técnica sobre la situación clínica de los pacientes. A partir de esto, se conocerán las posibles mejoras en el pronóstico, o su repercusión por los posibles beneficios que puede aportar al enfermo mejorando su calidad de vida. En el caso de la PET su uso es todavía polémico, en parte debido a su reciente incorporación en el diagnóstico clínico y también a su coste relativamente elevado.

Las primeras indicaciones clínicas de la PET fueron su utilización en el nódulo pulmonar solitario (NPS) y los tumores cerebrales, seguidos posteriormente por su indicación en el cáncer colorrectal, melanoma, cáncer de cabeza-cuello y cáncer de mama, así como en linfomas y cáncer de páncreas. La lista de indicaciones en las que la PET está autorizada en los sistemas de salud tanto americano como europeos va incrementándose a medida que se van obteniendo datos que confirman, siguiendo los criterios de la medicina basada en la evidencia, la utilidad de la PET en distintas condiciones clínicas de los tumores malignos. Así, en la actualidad, las Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS) siguiendo los criterios de la Medicina Basada en la Evidencia (MBE), siguen emitiendo informes realizados mediante revisiones sistemáticas de la literatura científica, de los meta-análisis, las búsquedas en la biblioteca Cochrane y siguiendo los informes publicados por la *International Network of Agencies for Health Technology Assessment* (INAHTA) (Red Internacional de Agencias para la Evaluación de Tecnologías Sanitarias), valorando la calidad metodológica de los trabajos científicos, y el nivel de evidencia que permite establecer la eficacia y efectividad de la PET en cada indicación específica.

Con la información obtenida es posible diseñar protocolos clínicos de evaluación de las diferentes situaciones clínicas, en varios tipos de tumores que incluyen árboles de decisión diagnóstica y terapéutica adecuados a cada condición clínica, lo que permite un diagnóstico más exacto de los pacientes y por lo tanto un manejo más adecuados de los mismos.

El conocimiento de la utilidad clínica de la técnica es la condición previa para su uso apropiado, pero no es suficiente ya que hay que garantizar su accesibilidad a los pacientes y su financiación. Para ello, es necesario realizar un estudio económico pertinente evaluando en primer lugar el coste de su implantación y su financiación en la práctica clínica en que esté indicada, así como el ahorro derivado de su uso.

En España el Servicio Andaluz de Salud (SAS) fue el primer sistema público de salud español que incorporó la PET en su cartera de servicios autorizando, en el 2001<sup>166</sup>, la utilización de la PET-<sup>18</sup>FDG en el NPS, cáncer de pulmón, linfomas, cáncer colorrectal, melanoma, cáncer diferenciado y medular de tiroides, tumores de cabeza y cuello y del SNC, incluyendo en el 2004 la búsqueda del tumor de origen desconocido (TOD) (Tabla 20)<sup>167</sup>. En este momento, la PET-<sup>18</sup>FDG está incorporada en el algoritmo diagnóstico de la oncología clínica, ya que ha demostrado una elevada eficacia e impacto clínico, siendo además, una técnica costo-efectiva en la estadificación y/o re-estadificación de la mayoría de los tumores malignos, frente a las pruebas diagnósticas convencionales. La PET se encuentra en fase de investigación y uso clínico incipiente en la neuropsiquiatría y cardiología. Sin embargo, lo más importante de destacar de esta nueva técnica de medicina nuclear es su gran potencialidad que tendrá sus mejores resultados en un futuro próximo, gracias al desarrollo de nuevos radiotrazadores emisores de positrones en los tres campos previamente mencionados y en otros muchos.

**Tabla 20.** Indicaciones PET Autorizadas por el Servicio Andaluz de Salud, 2001 y 2004<sup>(\*)</sup>

Indicaciones Oncológicas Genéricas	Tumores	Condiciones Clínicas
<b>Diagnóstico Diferencial Benignidad-Malignidad</b>	Nódulo Pulmonar Solitario	Tras TC sin signos de malignidad, con citología negativa ó no practicable por difícil acceso.
<b>Estadificación Inicial</b>	Cáncer de Pulmón de Células No Pequeñas	En los que se plantee la intervención quirúrgica radical, como opción terapéutica, al no haber detectado metástasis a distancia mediante el protocolo diagnóstico habitual de TC negativo y Gammagrafía Ósea negativa (cuando haya dolor óseo o elevación de fosfatasa alcalina).
	Linfoma de Hodgkin	Estadios I y IIA solamente en aquellos casos en que el tratamiento que se va a aplicar sea únicamente radioterápico.
<b>Diagnóstico de Recurrencia</b>	Carcinoma Colorrectal	Sospecha de recurrencia por elevación progresiva de marcadores tumorales con negatividad de los estudios diagnósticos convencionales (TC, RNM y/o ecografía). Lesión sugestiva de malignidad, diagnosticada por los métodos diagnósticos convencionales, susceptible de cirugía radical siempre que al paciente se le pueda ofrecer una alternativa terapéutica con cirugía radical.
	Melanoma Maligno	Sospecha de recurrencia única y operable de forma radical.
	Tumores de CabezaCuello	Diagnóstico diferencial de recidiva-fibrosis con clínica y/o exploración sugestivas de recidiva cuando el paciente se pueda beneficiar de cirugía radical.
	Carcinoma Diferenciado de Tiroides	Rastreo <sup>131</sup> I negativo y Tiroglobulina elevada.
	Carcinoma Medular de Tiroides	Tirolcalcitonina elevada y pruebas de imagen negativas.
	Tumores del Sistema Nervioso Central	Diagnóstico diferencial entre recidiva y radionecrosis ó cicatriz, cuando el tumor primario cerebral haya sido un glioma grado III, con síntomas compresivos ó irritativos y / ó imagen estructural por TC ó RNM, sugestivas de recidiva, que sean accesibles quirúrgicamente.
	Linfoma de Hodgkin	Con enfermedad residual demostrada por pruebas de imagen positivas y galio negativo.
	Linfoma No Hodgkin	
<b>Evaluación de la Respuesta al Tratamiento (*)</b>	Linfoma de Hodgkin Linfoma No Hodgkin	Reestadificación de linfomas agresivos, después de aplicar la primera línea de tratamiento quimioterápico.
<b>Diagnóstico del Tumor Primario (*)</b>	Búsqueda de Tumor de Origen Desconocido	Se considera Tumor de Origen Desconocido a "toda metástasis probada por biopsia en ausencia de tumor primario identificable después de una historia clínica completa, que incluya, examen físico, estudios de laboratorio, examen radiológico de tórax y estudios adicionales, dirigidos por los hallazgos durante el diagnóstico de la metástasis, teniendo posibilidad terapéutica con intención curativa". Se incluyen todos los tumores de origen desconocido susceptibles de tratamiento eficaz.



## 12. LA PET-18FDG EN EL LINFOMA PEDIÁTRICO: LO RELEVANTE

El linfoma es la neoplasia más frecuente en los niños entre los 10 y los 14 años de edad<sup>168</sup>, y su pronóstico ha mejorado espectacularmente gracias al desarrollo de nuevos tratamientos en las 2 últimas décadas<sup>68</sup>, presentando un amplio rango de supervivencia global a los 5 años, que varía desde el 75% en los LNH hasta el 90% en la EH<sup>69-71</sup>.

La EH en la edad pediátrica presenta una alta tasa de curación, con una supervivencia a los 5 años en pacientes en edad pediátrica del 85-100% cuando la enfermedad es de bajo riesgo, y del 79 al 90% en aquellos que se clasifican dentro del grupo de alto riesgo por presentar factores de mal pronóstico<sup>169, 170</sup>. Entre dichos factores desfavorables de riesgo, se incluyen la existencia de síntomas constitucionales, la presencia de una masa *bulky* ó la extensión extranodal de la enfermedad. Pacientes asintomáticos con EH en estadios I-II (con afectación linfática localizada pero no extranodal) se clasifican en el grupo de bajo riesgo, mientras que si existe una extensión avanzada de la enfermedad (estadios IIIB-IV) se incluyen en el grupo de alto riesgo. Pacientes con afectación linfática localizada que presentan uno ó más factores desfavorables de riesgo se clasifican en el grupo de riesgo intermedio. La duración e intensidad del tratamiento a administrar en la EH, depende del grupo de riesgo en que se clasifique el paciente. Por otra parte, están ampliamente descritos los numerosos efectos tardíos secundarios a los tratamientos quimioterápicos y radioterápicos de la EH (segundos tumores primarios de mama y pulmón, enfermedades cardiovasculares, hipotiroidismo, infertilidad, secuelas en el aparato respiratorio y complicaciones infecciosas en pacientes esplenectomizados), que incrementan la morbilidad y disminuyen la calidad de vida en estos pacientes que por otra parte presentan una alta tasa de curación de su EH<sup>171-178</sup>.

Es por eso que el manejo terapéutico del EH debe ser individualizado, adaptándose al riesgo de cada paciente, de manera que aquellos que presentan un estadio limitado de la enfermedad y no tienen factores de riesgo, pueden ser tratados con regímenes terapéuticos menos agresivos evitando los tratamientos QT más tóxicos y la RT innecesaria; especialmente cuando la enfermedad ha respondido adecuadamente y de forma precoz a la QT<sup>79, 179</sup>. Por lo tanto es de gran importancia realizar una valoración de la respuesta al tratamiento lo más exacta posible y de forma individualizada para elegir el tratamiento más efectivo y menos tóxico, en pacientes de bajo riesgo y buena respuesta, mientras que en los pacientes de alto riesgo es importante administrar el tratamiento más efectivo para alcanzar la respuesta completa.

De la misma forma, en los LNH también es fundamental constatar la respuesta de la enfermedad a la QT para decidir en cada momento el tratamiento más adecuado.

En ambas enfermedades es muy importante detectar la existencia de tejido tumoral viable durante y tras el tratamiento, ya que frecuentemente las masas linfomatosas no disminuyen completamente de tamaño, a pesar de que pueda existir una adecuada

respuesta al tratamiento<sup>180,181</sup>, limitando así el valor de las pruebas diagnósticas convencionales para la valoración de la enfermedad en dichas circunstancias.

Se ha demostrado que la PET-<sup>18</sup>F DG, es superior a las pruebas diagnósticas convencionales en la estadificación inicial y en la valoración de las masas residuales en el linfoma<sup>182-184</sup> y además tiene valor pronóstico para evaluar la respuesta del tratamiento en estos pacientes<sup>182, 185</sup>.

Se conoce bien que la respuesta precoz de la enfermedad tras el tratamiento, es un factor pronóstico independiente en los pacientes adultos con linfoma<sup>186-188</sup>. Spaepen y col. en 2001<sup>189</sup>, describieron la utilidad de la PET-<sup>18</sup>F DG para evaluar la respuesta tras la primera línea de quimioterapia con el objetivo de evitar tratamientos adicionales innecesarios y por lo tanto toxicidad yatrogénica, en pacientes adultos con EH. Estudios más recientes evalúan la respuesta precoz tras el segundo ó el tercer ciclo, así Hutchings y col.<sup>190</sup>, presenta una serie de 85 pacientes adultos con EH, y muestra una asociación altamente significativa entre la respuesta precoz evaluada con PET-<sup>18</sup>F DG, tras los 2-3 ciclos de QT, y el tiempo de supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global ( $p < 0,0001$  y  $p < 0,03$ , respectivamente), encontrando que el tiempo de supervivencia libre de enfermedad a los 5 años era del 91,5%, cuando la PET-<sup>18</sup>F DG era negativa y del 38,5% cuando la PET-<sup>18</sup>F DG era positiva, siendo el valor predictivo de la PET-<sup>18</sup>F DG independiente del estadio de la enfermedad.

Existen escasas publicaciones sobre el uso de la PET-<sup>18</sup>F DG en la valoración del tratamiento en pacientes pediátricos, entre las cuales podemos destacar el trabajo de André N. y col. que utilizan la PET-<sup>18</sup>F DG en el diagnóstico diferencial de las masas residuales tumorales tras el tratamiento de paciente pediátricos (incluyendo 10 casos de linfomas) publicando datos de valores predictivos positivo y negativo del 80% y 92%, respectivamente<sup>191</sup>. Recientemente, Furth y col.<sup>192</sup> han publicado que la PET-<sup>18</sup>F DG tiene una especificidad superior a las pruebas diagnósticas convencionales en la valoración de la respuesta precoz y final del tratamiento QT en 40 pacientes pediátricos con linfoma, obteniendo valores del 68% y del 78% para la PET-<sup>18</sup>F DG frente al 3% y al 11% para las pruebas diagnósticas convencionales, respectivamente. En la evaluación precoz la especificidad se incrementa al 97% si se realiza un análisis semicuantitativo mediante el SUV máximo. Sin embargo, aunque los datos publicados son prometedores todavía son limitados.

Por otra parte la introducción de los nuevos equipos híbridos PET/TAC obliga a revisar los resultados clínicos constantemente, debido a las mejoras en su eficacia e impacto clínico.

La radiobiología y la radioprotección nacen en los primeros años del siglo XX como una respuesta a las observaciones de los médicos al comprobar que la exposición repetida a estas fuentes de radiaciones podría provocar inflamaciones e incluso cánceres en el propio operador. Así, entre 1920 y 1939, la frecuencia de leucemia era 10 veces más elevada en los radiólogos que entre los demás médicos. En 1934 se comienza a

vislumbrar la relación entre dosis y riesgo de cáncer y se formulan, por tanto, algunas sencillas reglas de radioprotección y se fija una dosis máxima admisible.

La protección radiológica del personal que trabaja con radiaciones ionizantes y la evitación de repercusiones negativas al público en general y al medio ambiente, se encuentran reguladas internacionalmente sobre una base científica, y son respetadas en todos los ámbitos sanitarios.

El problema hoy es la adopción de pautas de uso racional de las exploraciones radiológicas, que garanticen a los niños la utilización de la menor dosis de radiación necesaria para resolver el problema diagnóstico, siguiendo los criterios básicos del análisis costo-beneficio y la filosofía ALARA (*As Low As Reasonable Achievable*) (tan bajo como sea razonablemente alcanzable), preconizado por los organismos internacionales que regulan el uso de las radiaciones ionizantes con fines médicos.

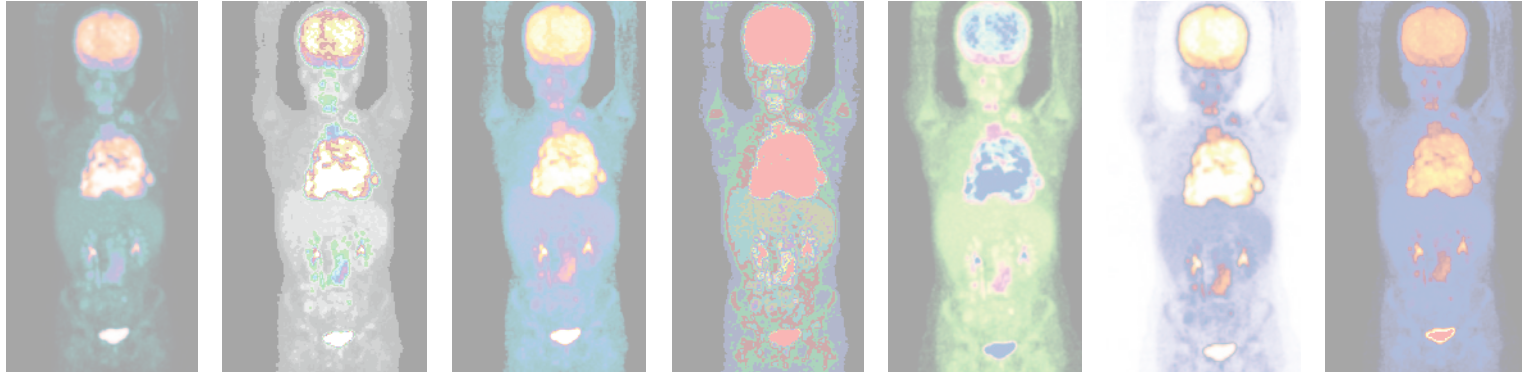
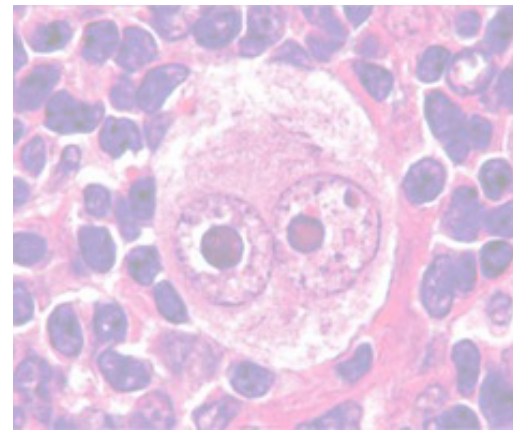
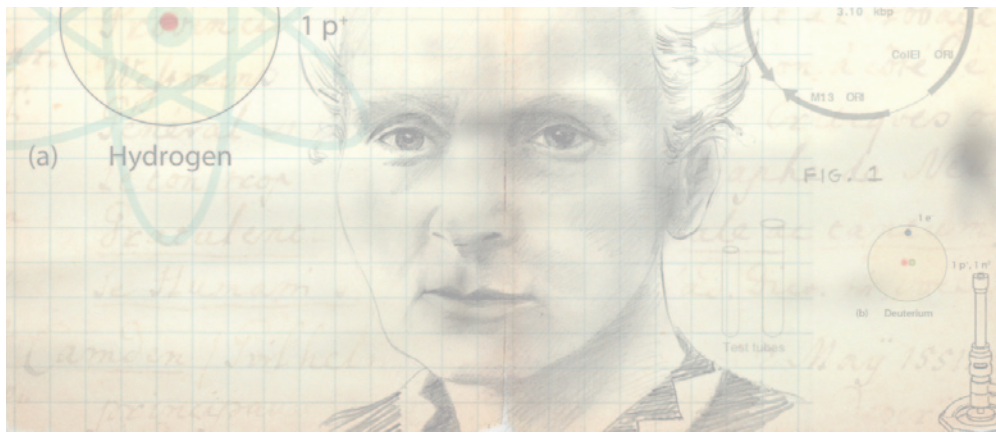
Por todo ello es importante conocer con la mayor precisión posible la eficacia clínica, el impacto en el manejo de los pacientes y el valor pronóstico de las nuevas pruebas diagnósticas, a fin de construir algoritmos de utilización que maximicen la información diagnóstica y su repercusión sobre el futuro de los niños oncológicos y minimicen los efectos indeseables derivados de las exposiciones a las radiaciones ionizantes con fines diagnósticos.

La introducción de los equipos híbridos PET/TAC ha puesto a nuestra disposición una nueva exploración que ilumina la formidable información morfológica de la TAC con el cromatismo de la biología molecular y abre la puerta al conocimiento de la situación de innumerables funciones celulares, a través de las imágenes obtenidas a partir de la distribución de moléculas radiactivas administradas a los pacientes y dirigidas hacia dianas celulares específicas. El uso de la PET/TAC con <sup>18</sup>FDG en Oncología se ha difundido con una gran rapidez, ya que numerosas experiencias la señalan como la exploración más eficaz para la valoración de la extensión en la mayor parte de las estirpes tumorales. Aunque en la inmensa mayoría de los centros se utilizan técnicas de ahorro de dosis para la realización de las TACs que integran la exploración, la adición de la dosis de radiación correspondiente a la TAC a la derivada de la PET, hace que debamos ser muy cuidadosos a la hora de indicar las exploraciones, para evitar irradiación innecesaria.

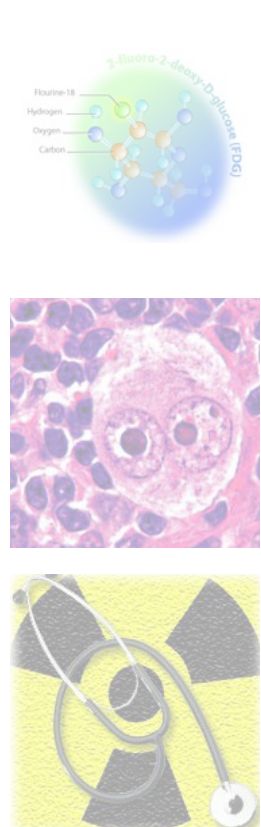
A los lógicos criterios de uso racional de las exploraciones, hoy muy vigentes, debido a la necesidad de racionalización del gasto, tenemos que unir por tanto los derivados de la dosimetría radiológica de los pacientes. En los niños oncológicos, “el ahorro de dosis” y la disminución de la carga radiológica debe formar parte de los principios inspiradores de su manejo.

Resulta por lo tanto también importante desde este punto de vista, establecer con criterio científico cuál es el verdadero valor pronóstico de esta exploración y extraer el máximo de información posible de las pruebas, a través del análisis semicuantitativo cuidadosamente obtenido y rigurosamente analizado del grado de captación de la <sup>18</sup>FDG en las células tumorales obtenido mediante el cálculo del SUV.





## II. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS







# 1. HIPÓTESIS

---

## 1.1. HIPÓTESIS PRINCIPAL

La comparación de los hallazgos de la PET y PET/TAC con  $^{18}\text{F}$ FDG antes y después de la fase de inducción del tratamiento y tras la primera línea de quimioterapia puede predecir el resultado de la evolución clínica final (pronóstico) en pacientes pediátricos tratados por enfermedad de Hodgkin y linfoma no Hodgkin.

## 1.2. HIPÓTESIS SECUNDARIAS

- En los pacientes pediátricos tratados de enfermedad de Hodgkin y linfoma no Hodgkin, la evaluación intermedia y la valoración de la respuesta al final del tratamiento mediante PET y PET/TAC con  $^{18}\text{F}$ -FDG puede estratificar a los pacientes en grupos de riesgo.
- En los pacientes pediátricos tratados de enfermedad de Hodgkin y linfoma no Hodgkin, la evaluación intermedia y la valoración de la respuesta al final del tratamiento mediante PET y PET/TAC con  $^{18}\text{F}$ -FDG puede permitir una planificación de tratamiento más precisa adaptándola al riesgo individualizado de cada paciente.
- En los pacientes pediátricos diagnosticados y re-estadificados por enfermedad de Hodgkin y linfoma no Hodgkin el grado de captación de  $^{18}\text{F}$ FDG tumoral mediante PET, puede estratificar a los pacientes en grupos de riesgo.

## 2. OBJETIVOS

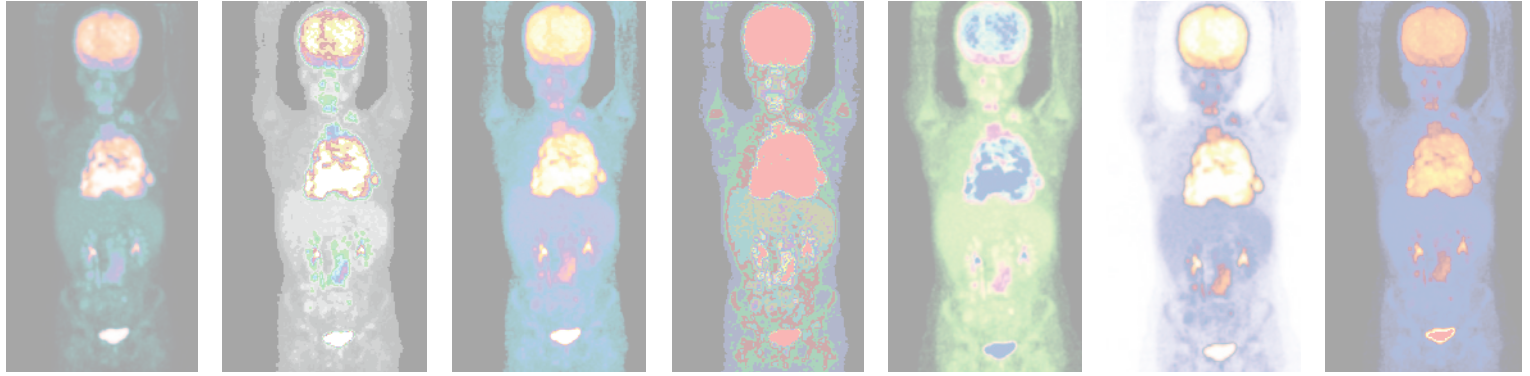
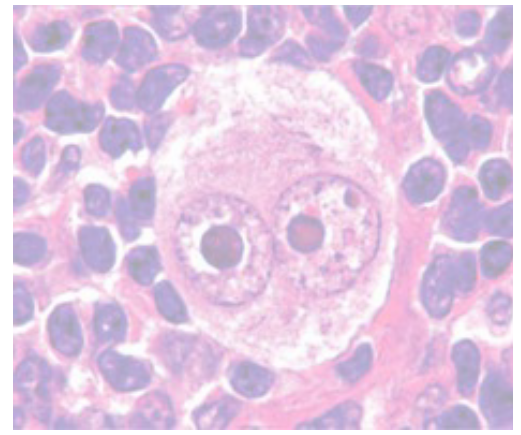
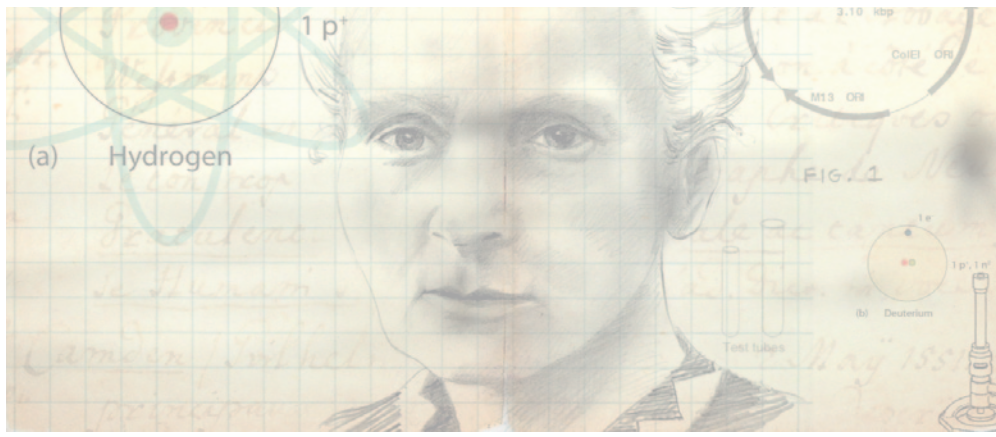
---

### 2.1. OBJETIVO PRINCIPAL

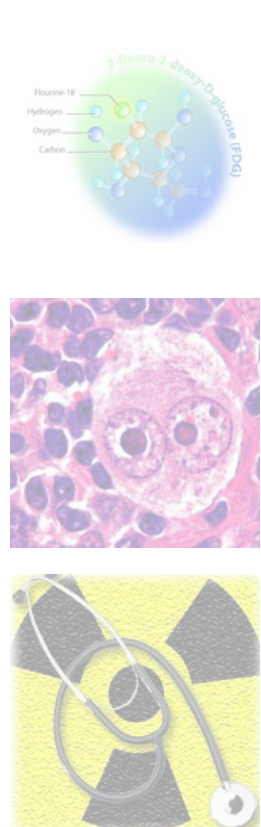
Evaluar la capacidad predictora de la PET con  $^{18}\text{F}$ FDG comparando el valor de SUV máximo con la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global en pacientes pediátricos diagnosticados y tratados de enfermedad de Hodgkin y linfoma no Hodgkin en nuestro centro.

### 2.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Comparar los resultados de la PET o PET-TAC con  $^{18}\text{F}$ FDG con la clasificación de riesgo convencional de la enfermedad de Hodgkin y linfoma no Hodgkin [Grupos pronóstico 1 (favorable), 2 (intermedio) y 3 (desfavorable)].
- Evaluar la eficacia e impacto clínico de la PET o PET-TAC con  $^{18}\text{F}$ FDG como herramienta de medida para la evaluación precoz de la respuesta al tratamiento tras quimioterapia y para la valoración de la respuesta al final del tratamiento en pacientes pediátricos con enfermedad de Hodgkin y linfoma no Hodgkin.



# III. MATERIAL Y MÉTODOS





# 1. METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN

---

## 1.1. DISEÑO

Estudio descriptivo transversal basado en el análisis de una cohorte de casos obtenida de forma prospectiva.

## 1.2. ÁMBITO

### 1.2.1. Geográfico

Los pacientes estudiados proceden del área sanitaria de referencia del Servicio de Oncología Pediátrica del Hospital Universitario Virgen del Rocío, que abarca las provincias de Sevilla, Cádiz, Huelva y Jaén.

### 1.2.2. Temporal

Se han incluido los pacientes desde octubre del 2002 a febrero del 2012. El largo periodo de tiempo empleado para la inclusión de casos en el estudio, estuvo condicionado por la afortunadamente baja incidencia de este tipo de patología pediátrica, con una tasa de incidencia estimada para España de 19,3/millón de habitantes, estandarizada por la población mundial para los grupos de edad de 0-14 años<sup>193</sup>.

La recogida de los datos se ha cerrado en junio del 2013, de manera que el último paciente incluido en nuestra serie (febrero de 2012) tiene un periodo de seguimiento mínimo de 1 año.

### 1.3. POBLACIÓN DE ESTUDIO

La población de estudio la constituyen los pacientes pediátricos que acudieron al Servicio de Oncología Pediátrica de referencia, que tenían alta sospecha o confirmación de linfoma y que cumplían los siguientes criterios:

#### 1.3.1. Criterios de Inclusión

- Pacientes en edad pediátrica: < 15 años.
- Seleccionados por el subcomité de tumores pediátricos de nuestro hospital, con el diagnóstico ya establecido de linfoma (biopsia).
- Se incluyeron todos los casos consecutivos que cumplían estos criterios en el periodo previamente establecido.
- Consentimiento informado escrito de los padres o tutores responsables.

#### 1.3.2. Criterios de Exclusión

- Pacientes con sospecha de linfoma sin confirmación histopatológica.
- Glucemia en el momento de la inyección de la  $^{18}\text{F}$ FDG > 180 mg/dl.
- Pacientes diagnosticados ó tratados por otras neoplasias que en el momento del estudio estaban activas.

#### **-Población Diana:**

Se considera como población diana de este trabajo, la constituida por los pacientes pediátricos con alta sospecha clínica o diagnosticados de linfoma y que son tratados con intención curativa.

#### **-Población Accesible:**

La conforman los pacientes pediátricos de nuestra área de salud de la que el Servicio de Oncología Pediátrica del Hospital Universitario Virgen del Rocío es referencia, y a la que acudieron con la sospecha clínica alta o con la confirmación histopatológica de linfoma.



## 1.4. MUESTREO

La cohorte prospectiva estudiada se ha seleccionado mediante reclutamiento secuencial por orden de llegada al Servicio de Oncología Pediátrica del Hospital Virgen del Rocío de Sevilla.

El muestreo llevado a cabo ha sido de tipo secuencial y no se ha producido aleatorización de la población de modo que en el presente estudio se han incluido todos los pacientes consecutivos que cumplieran los criterios antes descritos.

## 1.5. PROTOCOLO DE ESTUDIO

### 1.5.1. Flujo de Pacientes

El flujo asistencial de este tipo de pacientes se regula a través del Subcomité de Tumores Pediátricos de nuestro hospital, compuesto por los miembros de los Servicios de:

- Pediatría Oncológica.
- Cirugía Pediátrica
- Oncología Radioterápica
- Radiodiagnóstico
- Medicina Nuclear
- Anatomía Patológica

Habitualmente los padres y tutores de los pacientes pediátricos acuden al Servicio de Pediatría Oncológica derivados por su pediatra de zona, por la existencia de sospecha de linfoma, o son remitidos desde otros centros hospitalarios con el diagnóstico ya confirmado.

### 1.5.2. Procedimiento de Diagnóstico Convencional

Es fundamental un adecuado diagnóstico de la enfermedad que no sólo incluye el análisis histopatológico del tejido tumoral, generalmente de un ganglio, sino también un adecuado análisis inmunohistológico para determinar adecuadamente el subtipo y fenotipo de la enfermedad, lo cual es imprescindible para un adecuado manejo terapéutico del paciente.

En los pacientes pediátricos diagnosticados de linfoma debe realizarse una exhaustiva historia clínica que recoja los antecedentes personales y familiares y los síntomas que presenta el paciente (dolor, astenia, anorexia...), una exploración clínica completa (tumoración, fiebre, pérdida de peso, sudoración...) y la realización de una serie de métodos diagnóstico complementarios. Entre éstos se realiza una analítica general que incluye tanto el hemograma como la bioquímica general, siendo de especial interés la determinación de LDH, ácido úrico, albúmina, globulinas  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$ ,  $\beta$  y  $\gamma$ , así como el índice albúmina/globulina, hemoglobina, VSG y leucocitos. También se realizan las pruebas de imagen convencionales, que consisten en ecografía de abdomen, serie ósea, TC diagnóstica con contraste yodado intravenoso de las regiones cervical-tórax-abdomen-pélvis, RMN, GG ósea con  $^{99m}\text{Tc}$ -hidroxi-metiléndifosfonatos, para conocer la extensión de la enfermedad. Por último, también se realiza la BMO y punción lumbar del LCR, para valorar la extensión de la enfermedad. En este texto vamos a denominar métodos de diagnóstico convencionales (MDC) a las pruebas de imagen convencionales, a la BMO y a la punción lumbar de LCR.

Tras la estadificación inicial cada caso se clasifica en uno de los 3 grupos de riesgo (favorable, intermedio, mal pronóstico). En los casos de EH esta clasificación se realiza según la criterios expuestos en la sección de «Categorización Pronóstica de la EH» de la «Introducción» de este trabajo. En el caso de los LNH los criterios para la clasificación en grupos pronósticos cambian en función del subtipo histológico:

#### ■ Linfoma no Hodgkin tipo Burkitt y Difuso de Células Grandes B

- **Grupo de Bajo Riesgo:** Solamente incluye pacientes con linfomas muy localizados. En el LB se correspondería con los estadios I completamente resecaos y los estadios II abdominales.
- **Grupo de Riesgo Intermedio:** Linfomas extensos sin afectación neuromeningea y sin afectación medular masiva. En el LB se corresponderían con los estadios II no abdominales, los excepcionales estadios I no resecaos, los estadios III y IV con menos de un 70% de blastos en médula ósea.
- **Grupo de Alto Riesgo:** linfomas con infiltración medular masiva (>70% de blastos) y/o con afectación neuromeningea, y las leucemias B.

#### ■ Linfoma no Hodgkin Anaplásico de Células Grandes

- **Grupo de Bajo Riesgo:** pacientes con LACG ALK positivo, sin afectación del SNC:
  - Sin enfermedad mínima diseminada (determinación de ALK por PCR en sangre periférica) con título de anticuerpos anti-ALK >1/750 en suero o plasma.
  - Afectación exclusiva cutánea.

**-Grupo de Riesgo Intermedio:** pacientes con LACG ALK positivo, sin afectación del SNC:

- Sin enfermedad mínima diseminada (determinación de ALK por PCR en sangre periférica) con título de anticuerpos anti-ALK  $<1/750$  en suero o plasma.
- Enfermedad mínima diseminada con título de anticuerpo anti-ALK  $>1/750$  en suero o plasma.

**-Grupo de Alto Riesgo:** pacientes con LACG ALK positivo con:

- Enfermedad mínimamente diseminada con título de anticuerpo anti-ALK  $<1/750$  en suero o plasma.
- Siempre que exista afectación del SNC.
- Siempre que exista afectación de MO (ya que se considera enfermedad mínimamente diseminada positiva y anti-ALK  $< 1/750$ ).

### ■ Linfoma no Hodgkin Linfoblástico

La categorización por grupos de riesgo de los pacientes con LNH linfoblástico fue realizado por especialistas de la Unidad de Oncología Infantil en base a los datos clínicos, analíticos e histopatológicos de los pacientes con la finalidad de facilitar el análisis agrupado de la casuística.

Una vez que se estadía el paciente y se determina el grupo de riesgo se inicia el tratamiento quimioterápico más adecuado teniendo en cuenta factores clínicos, inmunohistológicos, analíticos y la extensión de la enfermedad. En función del grupo de riesgo y la respuesta a la QT la primera línea de tratamiento puede incluir RT externa y/o trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH).

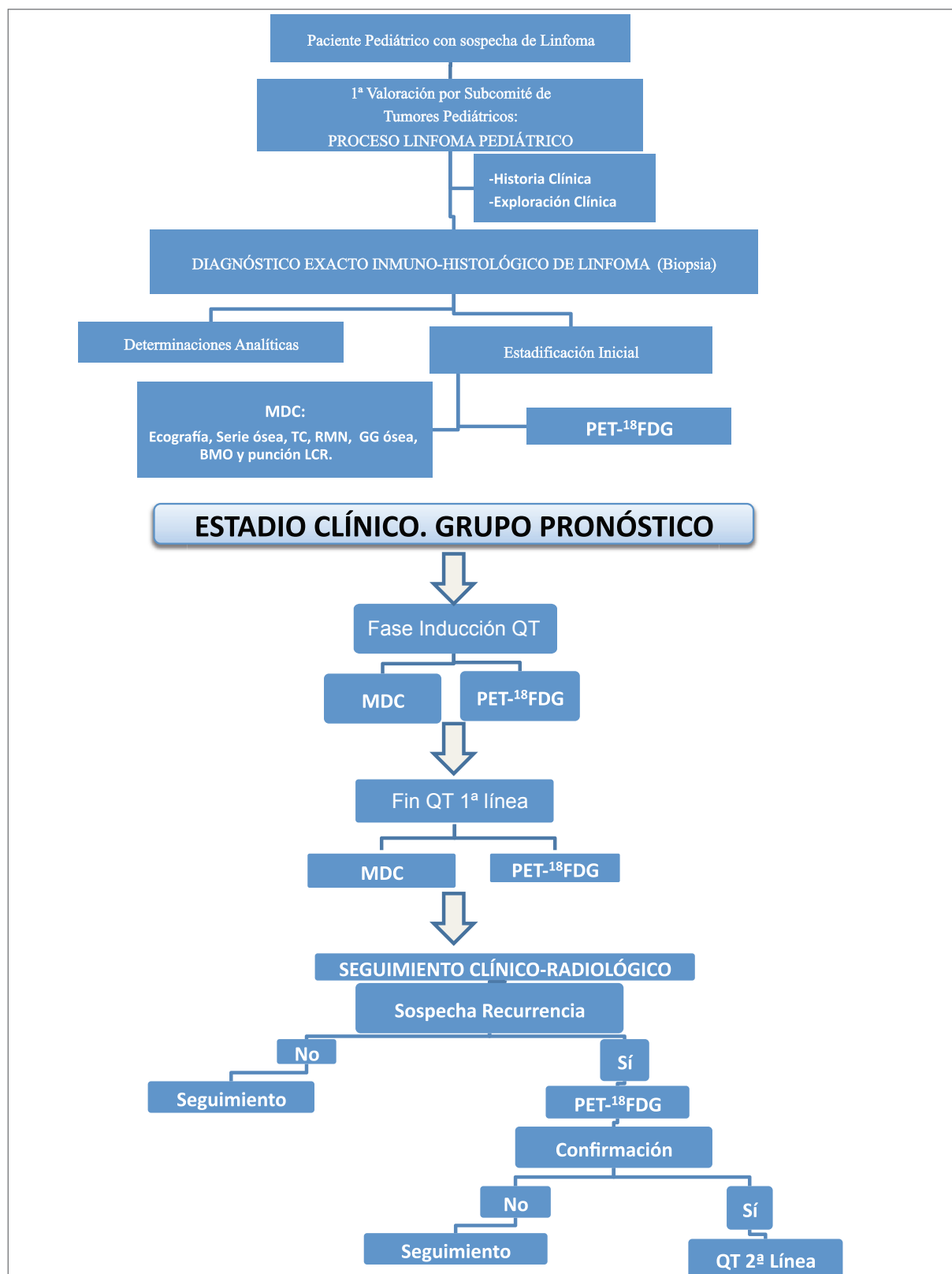
Se requiere la evaluación intermedia y final de la respuesta al tratamiento quimioterápico de primera línea.

Posteriormente, se realiza seguimiento del paciente durante varios años en función del grupo de riesgo y de la respuesta al tratamiento, para detectar posibles recurrencias de la enfermedad. El seguimiento se realiza mediante historia clínica, exploración clínica y pruebas de imagen y se individualiza en función del riesgo del paciente.

El diagnóstico de la recurrencia de la enfermedad requiere confirmación histológica, tras lo cual se vuelven a realizar toda la batería de pruebas que se han descrito en la estadiificación inicial de la enfermedad, previamente a iniciar la segunda línea de tratamiento.

Desde el año 2001 que se implantó la unidad PET en el Servicio de Medicina Nuclear en el Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla, se han realizado exploraciones PET- $^{18}\text{F}$ FDG en patología oncológica según las indicaciones autorizadas por el SAS, 2001 y 2004<sup>166,167</sup>, y posteriormente según las indicaciones clínicas PET en función del conocimiento

consolidado con criterios de la MBE. Por ello, se han realizado exploraciones PET-<sup>18</sup>FDG para la estadificación inicial, la evaluación intermedia y final del tratamiento y ante la sospecha de recurrencia del linfoma (Figura 59).



**Figura 59.** Esquema de flujo de pacientes pediátricos con linfoma en el Hospital Universitario Virgen del Rocío.

## 1.6. ASPECTOS TÉCNICOS

### 1.6.3. Tomografía de Emisión de Positrones

#### 1.6.3.1. Instrumentación

Las exploraciones PET se realizaron en dos tomógrafos PET, un tomógrafo PET y un tomógrafo híbrido PET/TAC.

##### ■ Tomógrafo PET

Tomógrafo PET dedicado SIEMENS ECAT EXACT HR+ (Siemens®/CTI Knoxville, TN, USA).

El sistema detector consta de 32 anillos de detectores con 18.432 cristales detectores de BGO de 4,05x4,39x30 mm cada uno, que permiten la adquisición simultánea de 63 planos y que ofrece un campo útil de visión en el plano axial de 15,5 cm.

En el *gantry* del tomógrafo además de los anillos detectores se sitúan 3 fuentes de  $^{68}\text{Ge}$  y un sistema de láseres para el correcto posicionamiento del paciente. Las fuentes de  $^{68}\text{Ge}$  se encuentran en un receptáculo de plomo, giran alrededor del paciente y se despliegan o retraen. Su función es realizar las imágenes de transmisión que permiten la CA que sufre el par de fotones desde su lugar de emisión hasta su detección.

##### ■ Tomógrafo PET/TAC

Tomógrafo híbrido PET/TAC Biograph-16 (Siemens®) cuyo sistema detector PET consta de 24.336 cristales detectores de LSO de 4x4x20 mm cada uno, que permiten la adquisición simultánea de 81 planos y que ofrece un campo útil de visión en el plano transaxial de 58,5 cm y 16,2 cm en el plano axial. Tomógrafo TAC multicorte SOMATOM Sensation 16.

#### 1.6.3.2. Recogida de la Información

Para la recogida de los datos y su posterior procesado en el tomógrafo PET ECAT EXACT HR+ se utilizó un ordenador SUN conectado con el *gantry* y la unidad de almacenamiento de datos primarios (*raw data*) ACS.

Para la recogida de los datos y su posterior procesado en el tomógrafo PET/TAC Biograph-16 se utilizó un ordenador conectado con el *gantry* y sistema de archivo y comunicación de imagen (PACS) para el almacenamiento de datos. El procesado y presentación de las imágenes se realizó mediante la aplicación informática HERMES®.

### 1.6.3.3. Protocolo de la PET-<sup>18</sup>FDG en Niños

Todas las exploraciones PET se realizaron siguiendo el PNT de la tomografía por emisión de positrones del Servicio de Medicina Nuclear del Hospital Universitario Virgen del Rocío, que ha sido elaborado teniendo en cuenta bibliografía relevante publicada por las sociedades científicas española y europea de medicina nuclear<sup>194-196</sup>.

#### ■ Preparación Previa

Las exploraciones PET-<sup>18</sup>FDG se llevaron a cabo en un periodo de tiempo menor de 7 días tras recibir la solicitud PET en el caso de la estadificación inicial. Para la evaluación intermedia de la respuesta a la quimioterapia, se aguardaron 1 a 3 semanas (media: 15 días) y 6 a 9 semanas (media: 59,34 días) para valorar la respuesta final a la línea de quimioterapia. Se dejaron transcurrir 3 meses desde la finalización del tratamiento con RT para la evaluación de su eficacia.

Siguiendo nuestros PNT, en todos los pacientes pediátricos el médico nuclear responsable solicitó el consentimiento informado verbal y escrito, tras informar personalmente al paciente y los padres o tutores<sup>197</sup>.

La preparación previa al inicio del estudio fue ayuno de 6 horas, pudiendo tomar líquidos sin azúcar y con limitación del ejercicio físico durante las 12 horas previas a la prueba. Todas las exploraciones se realizaron en situación de normoglucemia [ $<120$  miligramos/decilitros (mg/dl)]. En niñas adolescentes con ciclo menstrual se realizó test de gestación previo a la administración del radiotrazador, para descartar embarazo.

A todos los pacientes pediátricos mayores de 1 año se les administró relajante muscular (0,10 mg de cloracepato dipotásico pediátrico/Kg de peso corporal) antes de la inyección intravenosa del radiotrazador. En aquellos pacientes que por su corta edad no colaboraban en la inyección del trazador y/o adquisición de las imágenes PET, se les administraron fármacos para conseguir una sedación superficial o anestesia profunda, según los casos, siempre bajo la supervisión de especialistas de anestesiología y tras obtener el consentimiento informado escrito de los padres o tutor, antes de realizar dicho procedimiento (Figura 60) (Figura 61).





**Figura 60.** Sala PET con sistema de sedación y carro de parada.



**Figura 61.** Facultativo especialista en anestesia y enfermera de la PET atendiendo un paciente pediátrico que requiere sedación en la preparación de la exploración PET/TAC.

El médico nuclear responsable de la exploración realizó el cálculo de la actividad de la dosis a administrar de  $^{18}\text{F}$ FDG, siguiendo los criterios ALARA, en función del peso y la talla de cada paciente. Posteriormente, se administró la actividad de  $^{18}\text{F}$ -FDG (3 MBq/Kg de peso) por vía intravenosa (I.V.). Durante el periodo de reposo se mantuvo la vía I.V., para la administración, a los 30 minutos de la inyección del radiofármaco, de 100 ml de suero fisiológico y 0,5-1 mg furosemda/Kg peso, con el objetivo de mantener la hidratación y favorecer la diuresis.

## ■ Adquisición

Todas las pruebas se realizaron 60 minutos después de la inyección del radiotrazador y a todos los pacientes se les realizó estudio corporal que incluía desde la base del cráneo hasta el tercio superior de los miembros inferiores. En el tomógrafo PET se adquirió el estudio a 10 minutos/*bed*, de los cuales el 70% corresponde a la adquisición de la imagen de emisión y el resto del tiempo a la obtención de las imágenes de transmisión. Se obtuvieron imágenes de emisión en 2D con y sin corrección de la atenuación por transmisión. La reconstrucción de las imágenes se realizó mediante reconstrucción iterativa (2 iteraciones/8 *subsets*) en planos coronal, transversal y sagital. En el tomógrafo PET/TAC el tiempo de adquisición fue de 4 minutos/*bed*, obteniendo imágenes en 3D con reconstrucción también iterativa (4 iteraciones/8 *subsets*) en los tres planos, así mismo se obtienen imágenes TAC con 20 mA y 120 kV (kilovoltios), con el sistema 4DCARE activado (sistema de ahorro de dosis). En aquellos casos en los que tras la visualización de las imágenes PET existían acúmulos del trazador de dudosa valoración, se repitió la adquisición de las imágenes, incluyendo la región de interés, a las 3 horas post-inyección y con las mismas características técnicas que ya se han descrito.

## ■ Análisis

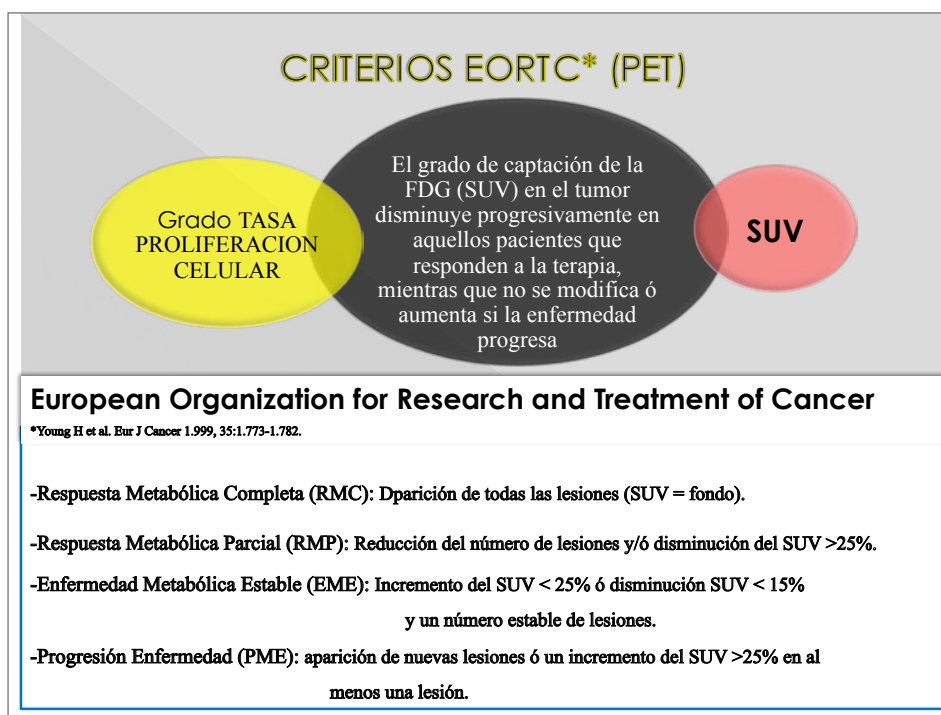
El estudio PET-<sup>18</sup>F<sup>18</sup>FDG fue evaluado por 2 médicos nucleares, mediante análisis visual y semicuantitativo, mediante la determinación del SUV máximo, seleccionando un ROI de las lesiones y de los tejidos adyacentes. Todos los casos se analizaron con conocimiento de los datos clínico-patológicos que motivaron la solicitud de la exploración.

Se interpretaron como patológicos aquellos estudios que presentaban depósitos del trazador que no se explicaban por procesos fisiológicos ó inflamatorios tras realizar una historia clínica al paciente.

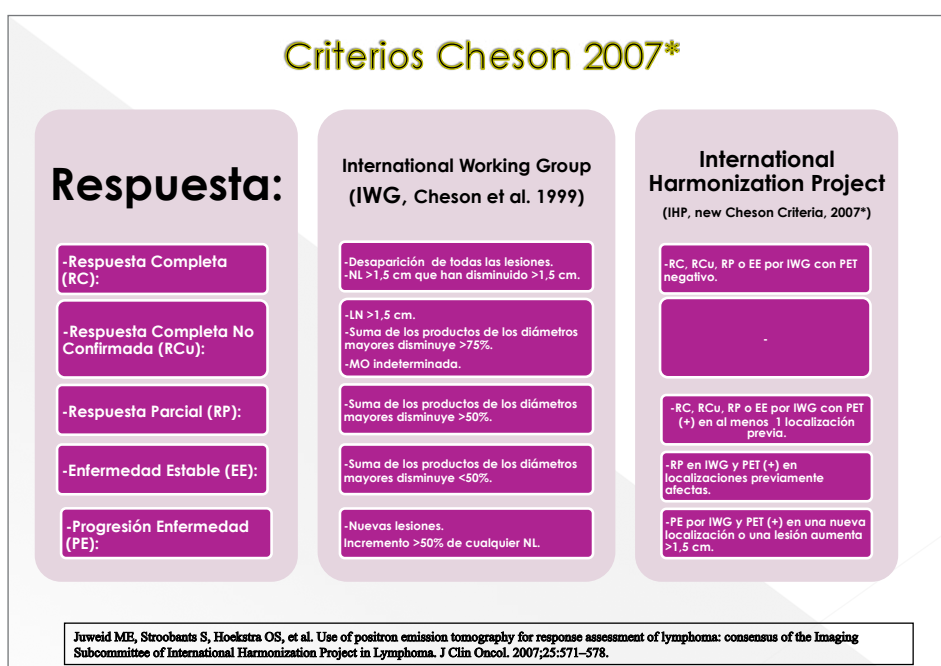
Al final del informe de las pruebas realizadas para estadificación inicial, se hizo constar la extensión metabólica de enfermedad según la clasificación Ann Arbor y Murphy, respectivamente para la EH y el LNH.

En las exploraciones PET-<sup>18</sup>F<sup>18</sup>FDG realizadas para la monitorización intermedia de la QT o para la evaluación final de la primera línea de quimioterapia se hizo constar el grado de respuesta metabólica de la enfermedad según los criterios EORTC<sup>164</sup> (Figura 62) y los nuevos criterios Cheson del 2007<sup>165</sup> (Figura 63), clasificando los casos en respuesta metabólica completa (RMC), respuesta metabólica parcial (RMP), enfermedad metabólicamente estable (EME) y progresión metabólica de la enfermedad (PME). Durante el estudio encontramos un pequeño número de casos que presentaban en la PET-<sup>18</sup>F<sup>18</sup>FDG una excelente respuesta a la quimioterapia persistiendo tan sólo una mínima actividad metabólica residual, que nos parecían casos que estaban más próximos a encontrarse en una fase de remisión clínica que a una situación de persistencia de enfermedad linfomatosa significativa, por lo que en lugar de clasificarlos como RMP les hemos asig-

nado una nueva categoría que hemos denominado como respuesta metabólica casi completa (RMCC), siendo también utilizada esta terminología en otras publicaciones. Además de clasificarlos en esas categorías, en aquellos casos en los que la PET-<sup>18</sup>FDG se realizó tras un tratamiento y se disponía de la exploración basal se calculó el cambio relativo (%) de los valores del SUV máximo entre ambas exploraciones, relacionándolo con el seguimiento clínico.



**Figura 62.** Criterios EORTC (1999) para la evaluación con PET-<sup>18</sup>FDG de la respuesta al tratamiento de los tumores.



**Figura 63.** Criterios Cheson (2007) para la evaluación con PET-<sup>18</sup>FDG de la respuesta al tratamiento de los linfomas malignos.

## 2. FUENTES DE INFORMACIÓN

Se ha considerado como fuente de información primaria la historia clínica del paciente, la cual incluye toda la información clínica considerada relevante por el especialista en oncopediatría responsable de cada paciente, así como todos los informes de las pruebas complementarias realizadas al paciente y elaborados por los especialistas responsables de cada test.

### 2.1. DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES

#### 2.1.1. Variables Independientes

Las variables recogidas se relacionan a continuación:

#### ■ Variables sociodemográficas:

- Edad en el momento del diagnóstico (variable cuantitativa).
- Sexo (variable cualitativa).
- Procedencia (variable cualitativa).
- Patologías oncológicas en familiares del paciente pediátrico (variable cualitativa).
- Patologías no oncológicas en el paciente pediátrico (variable cualitativa).

#### ■ Variables de la enfermedad primaria

- Fecha de diagnóstico (variable cuantitativa).
- Síntomas y signos clínicos de la enfermedad al diagnóstico y ante la sospecha de recurrencia (variable cualitativa).
- Presencia de síntomas B (variable cualitativa).
- Niveles de hemoglobina en sangre en la estadificación inicial y ante sospecha de recurrencia, expresada en valores de gramos por decilitros (g/dl) (variable cuantitativa).
- Recuento de leucocitos en sangre en la estadificación inicial y ante sospecha de recurrencia, expresada en valores de células por milímetro cúbico (variable cuantitativa).

- Niveles de velocidad VSG en sangre en la estadificación inicial y ante sospecha de recurrencia, expresada en valores de milímetros por hora (mm/h) (variable cuantitativa).
- Niveles de LDH en sangre en la estadificación inicial y ante sospecha de recurrencia, expresada en valores de unidades internacionales por litro (UI/l) (variable cuantitativa).
- Niveles de ácido úrico en sangre en la estadificación inicial y ante sospecha de recurrencia, expresada en valores de miligramos/decilitros (mg/dl) (variable cuantitativa).
- Niveles de albúmina en sangre en la estadificación inicial y ante sospecha de recurrencia, expresada en valores de g/dl (variable cuantitativa).
- Niveles de globulinas  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$ ,  $\beta$  y  $\gamma$ , en sangre en la estadificación inicial y ante sospecha de recurrencia, expresada en valores de g/dl (variable cuantitativa).
- Determinación del índice albúmina/globulina en la estadificación inicial y ante sospecha de recurrencia, expresado en valor absoluto (variable cuantitativa).
- Extensión de la afectación tumoral del linfoma basada en los resultados de los MDC y de la PET-<sup>18</sup>FDG, determinando el número y localización de las lesiones patológicas en los MDC y en la PET-<sup>18</sup>FDG, según el sistema de estadificación Ann Arbor y Murphy (variable cualitativa).
- Respuesta al tratamiento con los MDC: respuesta completa, respuesta parcial, enfermedad estable y progresión de la enfermedad (variable cualitativa).
- Respuesta al tratamiento según los “Criterios EORTC” y los “Criterios Cheson” de la PET-<sup>18</sup>FDG: respuesta metabólica completa, respuesta metabólica casi completa, respuesta metabólica parcial, enfermedad metabólica estable y progresión metabólica de la enfermedad (variable cualitativa).
- Extensión de la afectación tumoral del linfoma en los MDC y en la PET-<sup>18</sup>FDG ante sospecha de recurrencia, determinando el número y localización de las lesiones patológicas en los MDC y en la PET-<sup>18</sup>FDG (variable cualitativa).
- Grado de captación de las lesiones patológicas detectada en la PET-<sup>18</sup>FDG de estadificación inicial, de evaluación intermedia y final de la respuesta a la QT de primera línea y ante la sospecha de recurrencia, expresada en valores absolutos de SUV máximo (variable cuantitativa).
- Respuesta al tratamiento de primera línea (variable cualitativa).
- Recurrencia de la enfermedad linfomatosa, en aquellos pacientes que alcanzaron la respuesta completa tras la primera línea de tratamiento (variable cualitativa).

- Supervivencia global: pacientes vivos a fecha de la última revisión clínica, expresada en meses (variable cuantitativa).
- Supervivencia libre de enfermedad: pacientes vivos y libres de enfermedad a fecha de la última revisión clínica, expresada en meses (variable cuantitativa).

### 2.1.2. Variables de Resultado: Criterios de Certeza

El diagnóstico de enfermedad linfomatosa se estableció siempre mediante el análisis inmunohistológico del tejido tumoral obtenido tras biopsia de una lesión. Incluye la histología Hodgkin o no Hodgkin (variable cualitativa), el subtipo (variable cualitativa), el índice de proliferación celular medido mediante el % de Ki-67 (variable cuantitativa) y la determinación de los antígenos de superficie de los linfocitos mediante análisis anatomopatológico en cada caso (CD20, CD30, CD15, CD3...), aunque por razones de frecuencia sólo hemos podido analizar el CD30 (Variable cualitativa expresada como positivo o negativo) y el CD20 (Variable cualitativa positivo, débil, negativo).

La confirmación de los resultados fue mediante seguimiento clínico-radiológico mínimo de 12 meses, de acuerdo con el protocolo establecido en nuestro hospital, dado que no es ético tomar muestras de todas las lesiones sospechosas o equívocas.

Los hallazgos positivos de la PET fueron considerados como verdaderos positivos (VP) cuando en el seguimiento clínico se evidenció persistencia ó progresión de las lesiones. Los casos negativos se consideraron verdaderos negativos (VN) cuando los pacientes permanecieron al menos 6 meses en remisión clínica y con técnicas de imagen negativas. Se consideraron falsos positivos (FP) los casos con PET positivo en los que el paciente permaneció en remisión clínica y con MDC negativos al menos durante 6 meses. Por último, se consideraron falsos negativos (FN) los casos con PET negativo en los que apareció recurrencia de la enfermedad en menos de 6 meses.



## 3. ANÁLISIS DE LOS DATOS

El análisis de los datos de la población total de nuestro estudio (N: 58), se realizó estableciendo cuatro subgrupos diferentes en función de la condición clínica, que motivaba la indicación de la prueba PET-<sup>18</sup>FDG:

- Estadificación inicial (N: 41).
- Evaluación de la respuesta intermedia a la QT de primera línea (N: 31).
- Evaluación de la respuesta final a la QT de primera línea (N: 46).
- Sospecha de recurrencia de la enfermedad (N: 12).

### 3.1. ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA

Se realizó estadística descriptiva de las variables del estudio. Para ello se usaron las frecuencias absolutas y relativas en el caso de las variables cualitativas. Las variables cuantitativas se analizaron en función de que siguieran o no una distribución normal [tras la aplicación del test de Kolmogorov-Smirnov o Shapiro-Wilk ( $n < 50$ )] se resumieron mediante  $Md \pm DS$  (mediana  $\pm$  desviación estándar).

En primer lugar hemos comparado la captación de PET-<sup>18</sup>FDG medida en valores numéricos absolutos del índice SUV máximo en las exploraciones de estadificación inicial adquiridas con un tomógrafo PET y las adquiridas en un tomógrafo híbrido PET/TAC, mediante el test de «t» de Student.

Posteriormente, se analizó la relación del SUV máximo de la exploración PET-<sup>18</sup>FDG de estadificación inicial con las siguientes variables: edad, sexo, inmunohistología, clínica, estadios, grupos pronósticos, determinaciones analíticas y éxitus, mediante las siguientes pruebas estadísticas (Tabla 21).

**Tabla 21. Variables y Análisis Estadístico**

<b>Test de «T» de Student:</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Sexo</li> <li>-Histología</li> <li>-CD30</li> <li>-Presentación síntomas B</li> <li>-Presentación masa bulky</li> <li>-Tumoración</li> <li>-Fiebre</li> <li>-Astenia</li> <li>-Anorexia</li> <li>-Pérdida de peso</li> <li>-Dolor</li> <li>-Exitus</li> </ul>
<b>Correlación de Pearson:</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Edad</li> <li>-Hemoglobina</li> <li>-Ácido úrico</li> <li>-Albumina <math>\alpha_2</math></li> <li>-Globulina <math>\beta</math></li> <li>-Globulina <math>\gamma</math></li> </ul>
<b>Rho de Spearman:</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Leucocitos</li> <li>-VSG</li> <li>-Albumina</li> <li>-Globulina <math>\alpha_1</math></li> <li>-Índice Albumina/Globulina</li> <li>-Ki-67</li> </ul>
<b>Prueba de Kruskal-Wallis:</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Sudoración</li> <li>-Estadio Clínico</li> <li>-Grupo Índice Pronóstico</li> <li>-CD20</li> </ul>

Se utilizó el método Kaplan-Meier para estimar la probabilidad de supervivencia. El nivel de significación estadística se estableció en  $p < 0,05$ . La imputación de los datos se hizo en la aplicación *Excel*.

El análisis estadístico se realizó con el paquete *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS Inc., Chicago, IL, EE.UU.) versión 16.0, de la Unidad de Apoyo a la Investigación de nuestro hospital.

### 3.2. COMPARACIÓN DE POBLACIONES

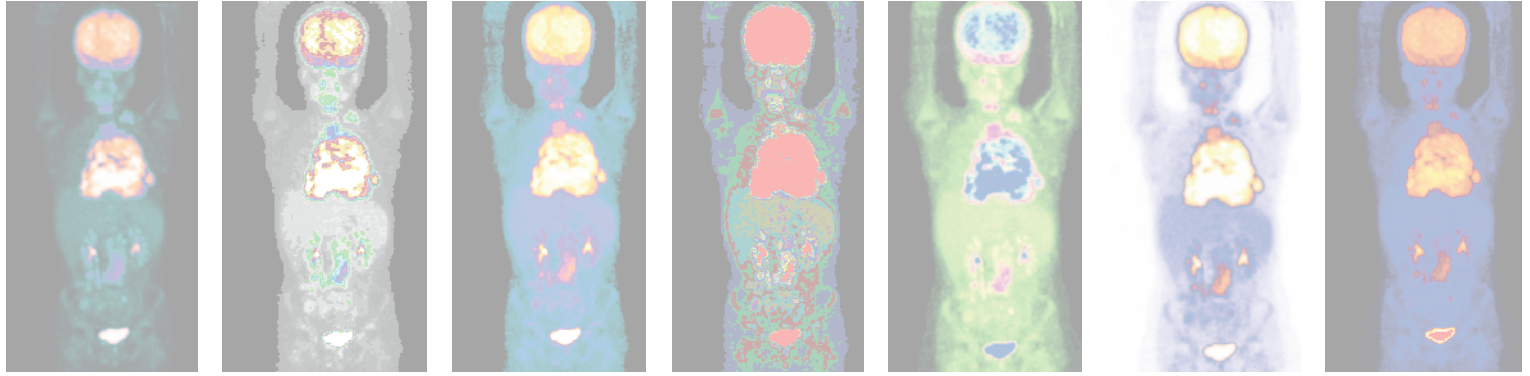
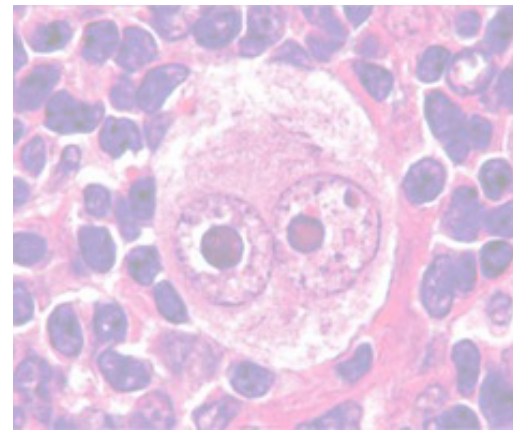
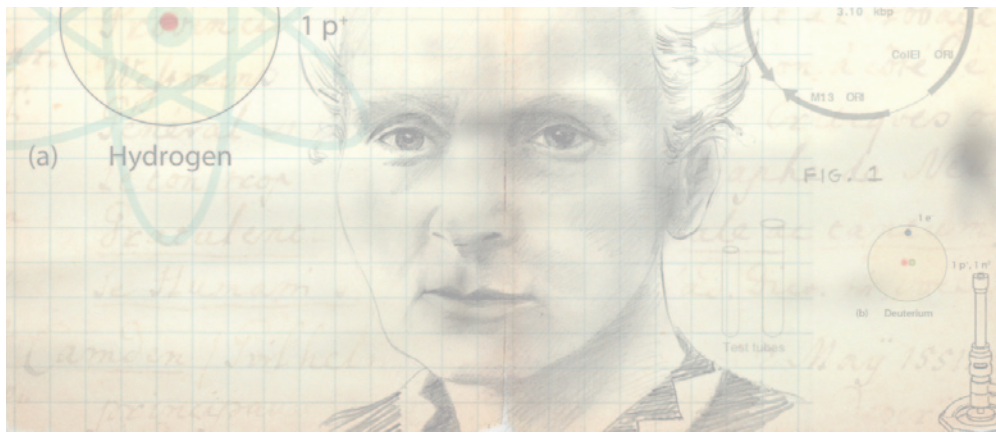
En función del tipo de variable estudiada se aplicó la metodología estadística más acorde: test para comparación de proporciones, test de comparación de medias y análisis de la varianza.

### 3.3. ANÁLISIS DE LA VALIDEZ DIAGNÓSTICA

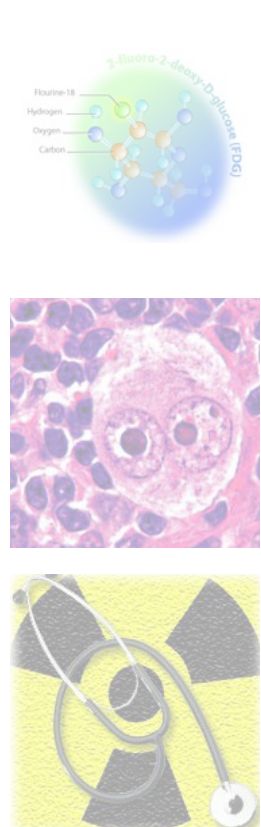
El análisis de la validez diagnóstica se ha realizado mediante la confrontación de los resultados de los MDC y la PET-<sup>18</sup>FDG, con el criterio de confirmación de certeza, comprobando el número de VP, VN, FP y FN, de cada una de ellas, confrontando la extensión de la enfermedad detectada en los MDC y en la PET-<sup>18</sup>FDG, con el diagnóstico clínico final de extensión de la enfermedad establecido por el especialista en oncopediatría responsable del paciente. De forma general se considera acierto o error en cada procedimiento, considerando positiva la presencia de enfermedad tumoral linfomatoso y negativa la ausencia de la misma, en cada etapa de la enfermedad.

Tras obtener estos valores se calculó la sensibilidad (S), especificidad (E), valor predictivo positivo (VPN), valor predictivo negativo (VPN), proporción de falsos positivos (PFP), proporción de falsos negativos (PFN) y la exactitud diagnóstica (Ex), tanto de los MDC y de la PET-<sup>18</sup>FDG en la estadificación inicial (PET-inicial), en la evaluación intermedia de la respuesta a la QT (PET-intermedia), en la evaluación final de la respuesta a la QT de primera línea (PET-final) y ante la sospecha de recurrencia de la enfermedad (PET-recurrencia). Todos estos valores se han calculado con un intervalo de confianza del 95%.





## IV. RESULTADOS







# 1. ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO

Las principales características epidemiológicas y clínicas de nuestra población se muestran en la Tabla 22:

**Tabla 22.** Características Epidemiológicas y Clínico-Patológicas de la Población

Factores Epidemiológicos y Clínico-patológicos		Población
Número Pacientes		58 pacientes
Edad	Rango	3,63-14,32 años
	Edad Media	10,47 años
Sexo	Niños	40 pacientes
	Niñas	18 pacientes

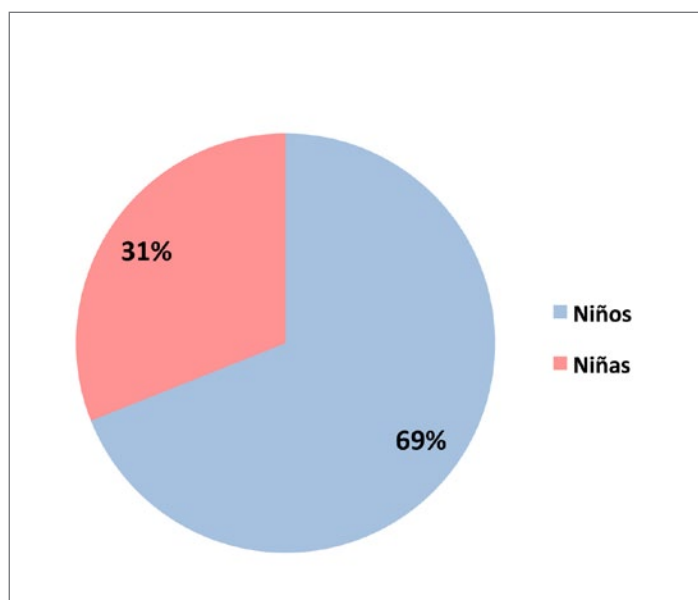
Histología		Población
<b>-Enfermedad de Hodgkin</b>		<b>27 pacientes</b>
Subtipos	Esclerosis Nodular	15 pacientes
	Celularidad Mixta	6 pacientes
	Predominio Linfocítico	4 pacientes
	Predominio Linfocítico Nodular	2 pacientes
Estadio (Ann Arbor)	I	4 pacientes
	II	7 pacientes
	III	9 pacientes
	IV	7 pacientes
<b>-Linfoma No Hodgkin</b>		<b>31 pacientes</b>
Subtipos	Burkitt	14 pacientes
	Difuso de Células Grandes B	7 pacientes
	Linfoblástico T	6 pacientes
	Anaplásico de Células Grandes T	2 pacientes
	Anaplásico de Células Grandes B	1 pacientes
	Linfoblástico B	1 pacientes
Estadio (Murphy)	I	2 pacientes
	II	5 pacientes
	III	17 pacientes
	IV	7 pacientes

Grupo Pronóstico		Población
Grupos	Grupo 1	4 pacientes
	Grupo 2	37 pacientes
	Grupo 3	17 pacientes

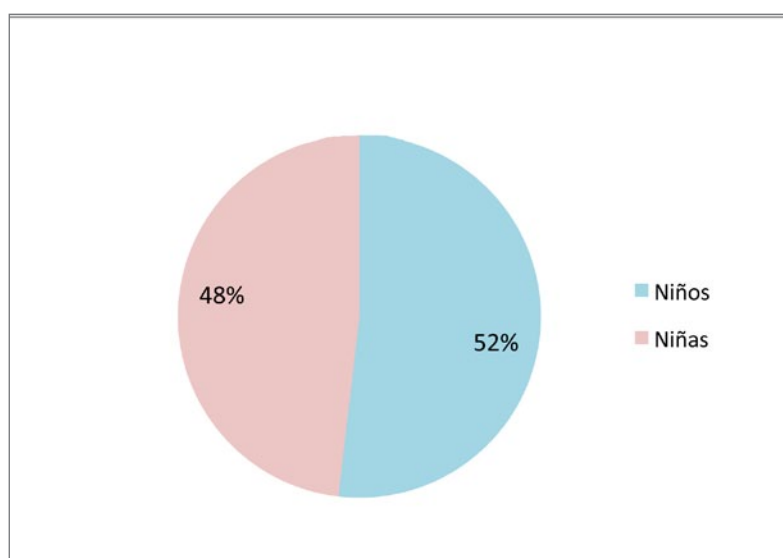
## 1.1. SEXO

La población global de nuestro estudio es de un total de 58 pacientes pediátricos, cuya distribución por sexos es de 40 niños y 18 niñas, lo cual supone un 69% y 31%, respectivamente (Figura 64):

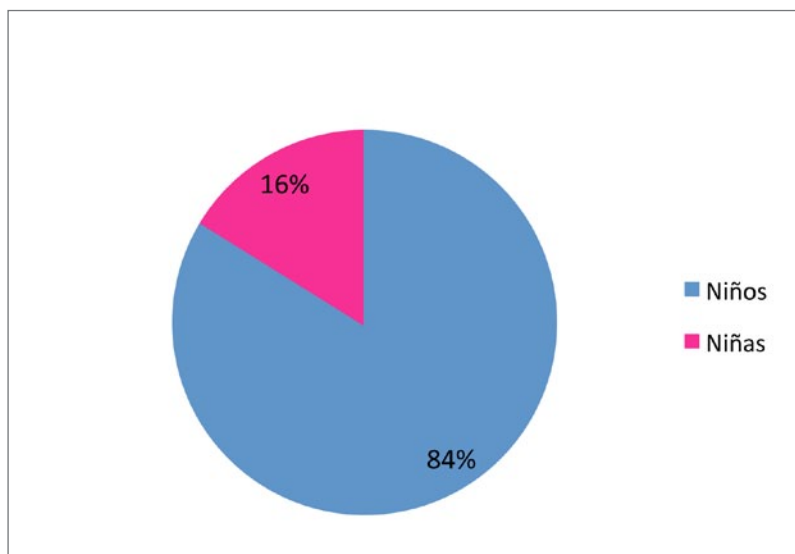


**Figura 64.** Población total: Distribución por sexo.

Si analizamos esta variante según el tipo histológico evidenciamos que las diferencias por sexo prácticamente desaparecen en la EH, mientras que se aumentan las diferencias en el LNH (Figura 65) (Figura 66):



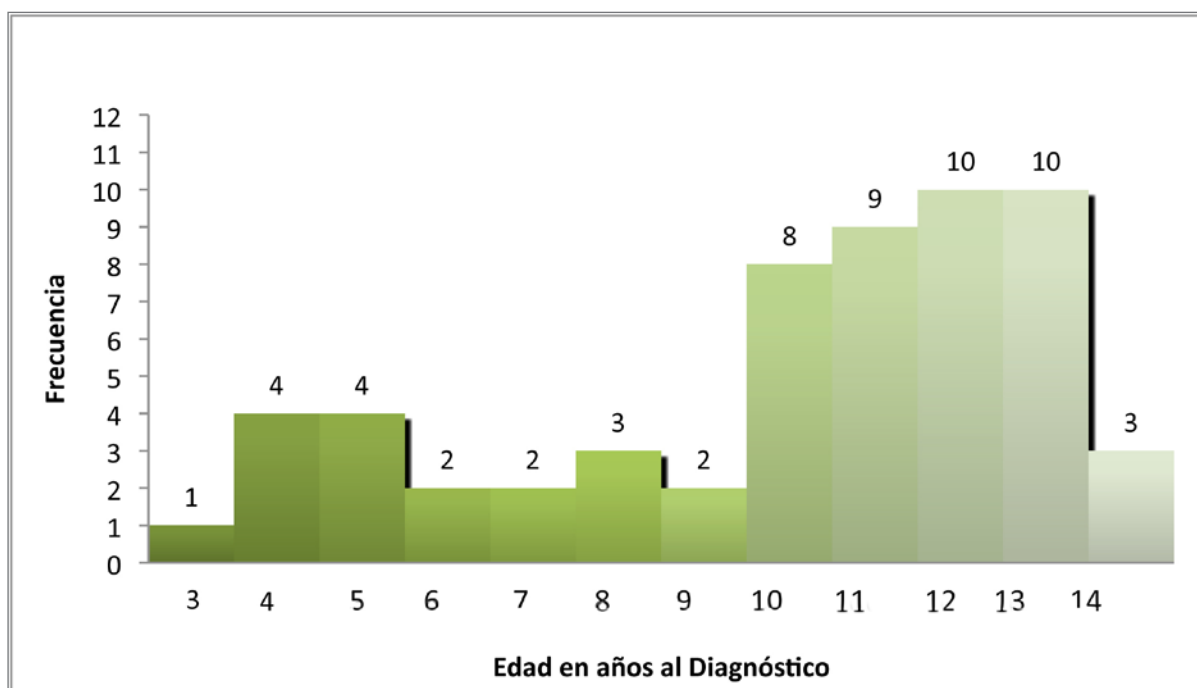
**Figura 65.** Enfermedad de Hodgkin: Distribución por sexo.



**Figura 66.** Linfoma no Hodgkin: Distribución por sexo.

## 1.2. EDAD

La edad media de nuestra población al diagnóstico de la enfermedad fue de 10,47 años (3,63-14,32 años) (Tabla 23). La Figura 67 muestra la distribución por edad en años en el momento de diagnóstico de la enfermedad, destacando en el mismo una agrupación en el intervalo de edad entre los 10 y 13 años, en el cual se incluyen 37 pacientes.



**Figura 67.** Población total: Distribución por edad en años en el momento del diagnóstico.

Tabla 23. Valores Cuantitativos de los datos de Edad según Tipo Histológico del Linfoma

	Edad Promedio (años)	Intervalo (años)
EH (N: 27)	10,9	4,5-14,3
LNH (N: 31)	10,07	3,6-14,2

Si analizamos la distribución de la edad al diagnóstico en función del tipo histológico, se pone de manifiesto que se mantiene esta tendencia de intervalo de agrupamiento de edad al diagnóstico especialmente en la EH (Figura 68) (Figura 69).

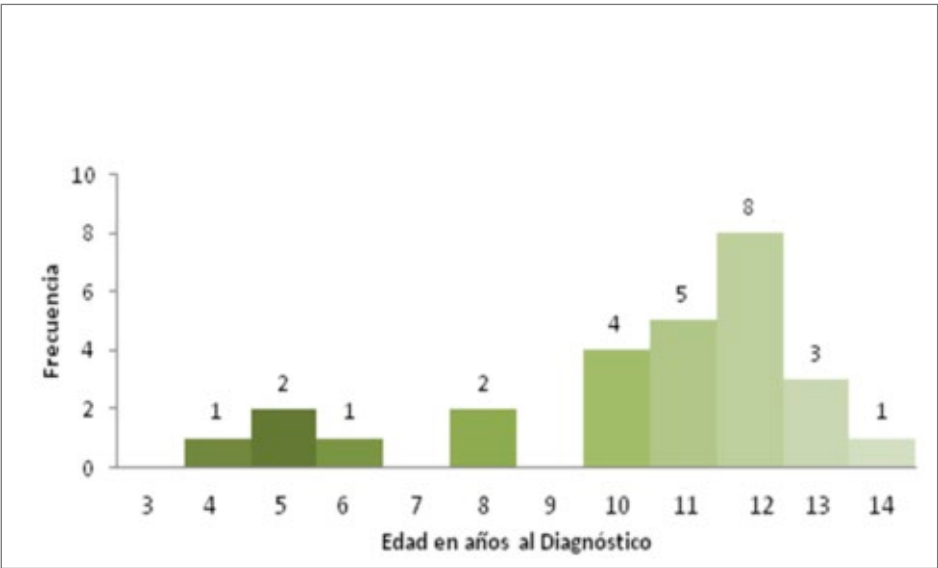


Figura 68. Enfermedad de Hodgkin: Distribución por edad en años en el momento de diagnóstico.

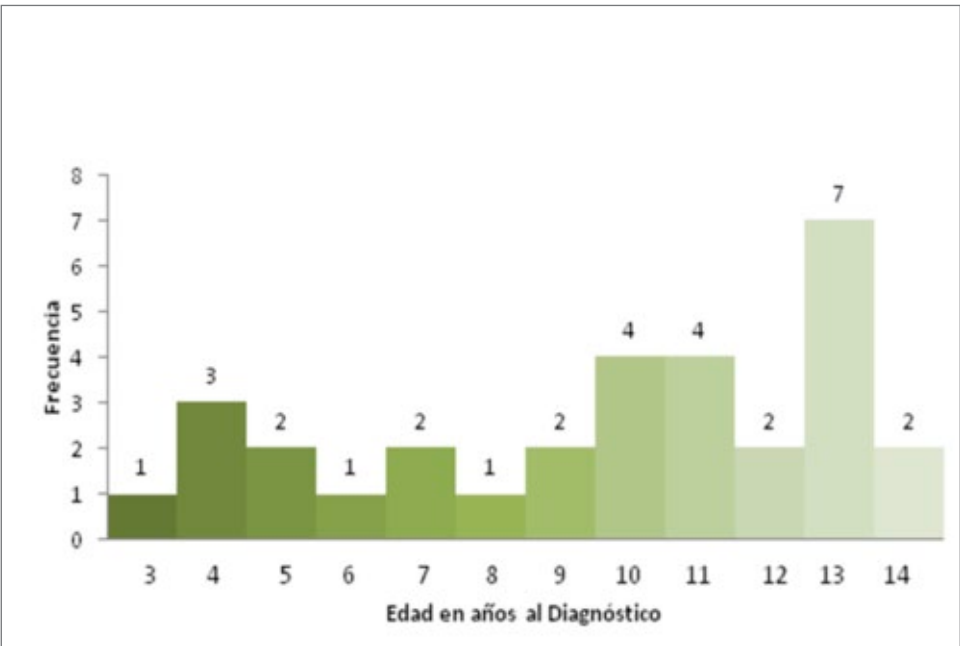
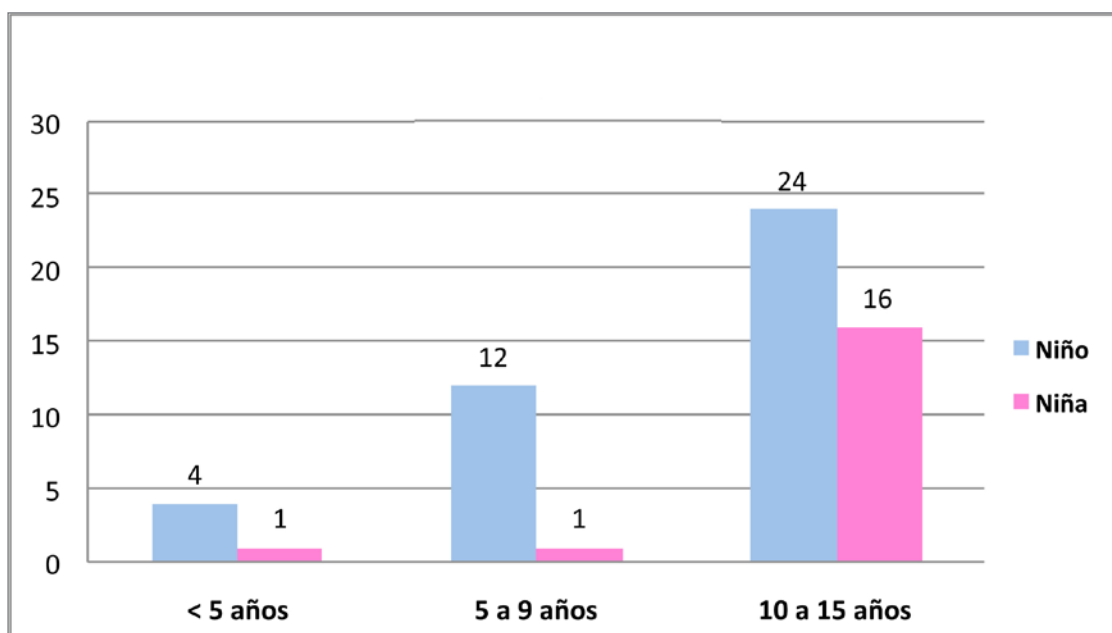


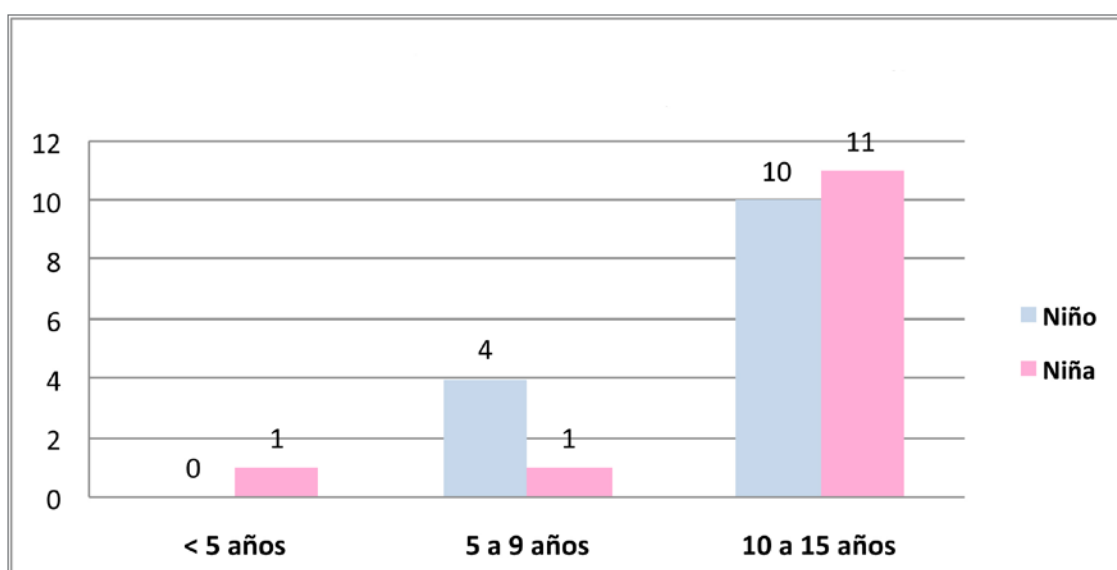
Figura 69. Linfoma no Hodgkin: Distribución por edad en años en el momento de diagnóstico.

Globalmente en todos los intervalos de edad de nuestra población existe un predominio del sexo masculino (Figura 70).

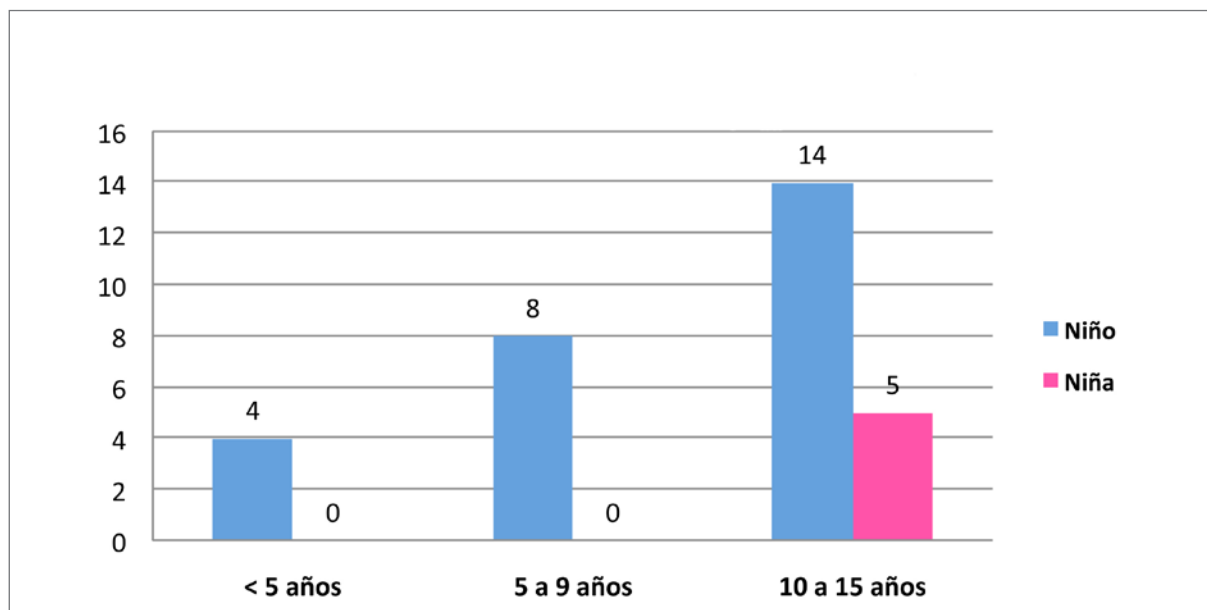


**Figura 70.** Población total: Distribución por sexo y edad en años en el momento del diagnóstico.

Sin embargo, cuando lo analizamos de forma individualizada en función del tipo histológico se evidencia como la EH fue más frecuente en niños sólo en los casos diagnosticados entre 5 y 9 años, siendo claramente predominante el sexo masculino en todos los rangos de edad pediátrico en el LNH (Figura 71) (Figura 72).



**Figura 71.** Enfermedad de Hodgkin: Distribución por sexo y edad en años en el momento del diagnóstico.



**Figura 72.** Linfoma no Hodgkin: Distribución por sexo y edad en años en el momento del diagnóstico.

### 1.3. PROCEDENCIA

La procedencia de los pacientes incluidos en nuestra población es la siguiente: 33 pacientes provenían de la provincia de Sevilla, 12 de la provincia de Cádiz, 7 de la provincia de Jaén y 6 de la provincia de Huelva (Figura 73) (Figura 74) (Figura 75).



**Figura 73.** Procedencia geográfica de los pacientes incluidos en nuestra población.



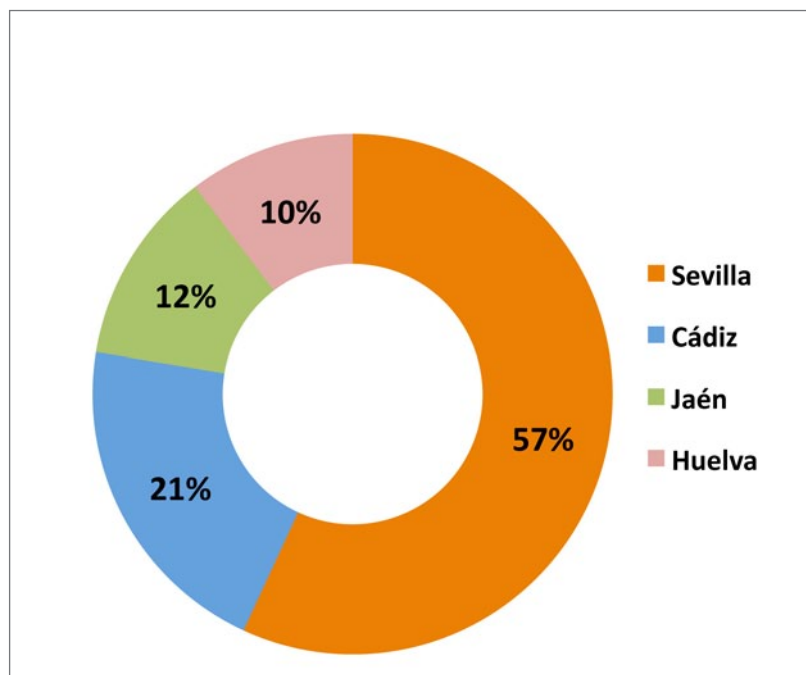


Figura 74. Distribución por procedencia geográfica.



Figura 75. Mapa sanitario de Andalucía.

## 2. ANTECEDENTES CLÍNICOS

### 2.1. ANTECEDENTES FAMILIARES

En la Tabla 24 destacamos los siguientes antecedentes oncológicos familiares de los pacientes de nuestra población:

**Tabla 24. Antecedentes Familiares Oncológicos**

<b>1 paciente</b>	Madre fallecida de un tumor del sistema nervioso central
<b>1 paciente</b>	Hermano con leucemia
<b>1 paciente</b>	Madre con enfermedad de Hodgkin
<b>1 paciente</b>	Padre fallecido por carcinoma gástrico

### 2.2. ANTECEDENTES PATOLÓGICOS

De los 58 pacientes pediátricos de nuestra población 38 de ellos no presentaban antecedentes patológicos de interés en el momento del diagnóstico de la enfermedad, mientras que en 20 de ellos se registraron los siguientes antecedentes patológicos (Tabla 25):

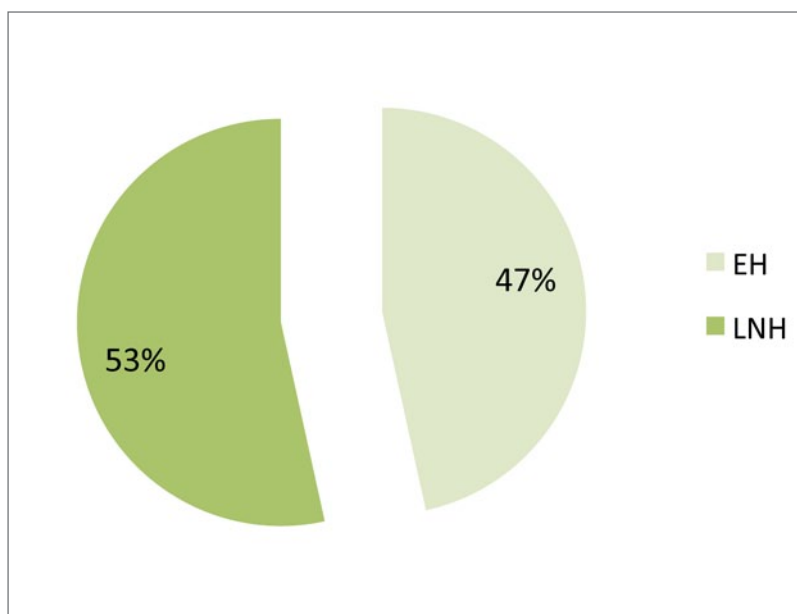
**Tabla 25. Antecedentes Patológicos**

<b>2 pacientes</b>	Asma bronquial
<b>2 pacientes</b>	Dermatitis atópica
<b>2 pacientes</b>	Talasemia minor
<b>1 paciente</b>	Alergia a atropina
<b>1 paciente</b>	Asma extrínseca
<b>1 paciente</b>	Tetraparesia leve espástica
<b>1 paciente</b>	Artritis idiopática juvenil, en tratamiento con metotrexate
<b>1 paciente</b>	Ataxia telangiectásica
<b>1 paciente</b>	Enfermedad de Castleman
<b>1 paciente</b>	Epilepsia. Retraso psicomotor leve. Miocardiopatía dilatada
<b>1 paciente</b>	Hiperinsulinismo neonatal, intervenido mediante pancreatectomía subtotal. Epilepsia
<b>1 paciente</b>	Mononucleosis
<b>1 paciente</b>	Pancreatitis
<b>1 paciente</b>	Enfermedad de Gilbert
<b>1 paciente</b>	Síndrome de Williams Beuren
<b>1 paciente</b>	Sordomuda por otitis de repetición. Retraso mental
<b>1 paciente</b>	Síndrome nefrótico córticorresistente (GEFS depósitos mesenquimales Ig A)

\*GEFS: glomeruloesclerosis focal segmentaria

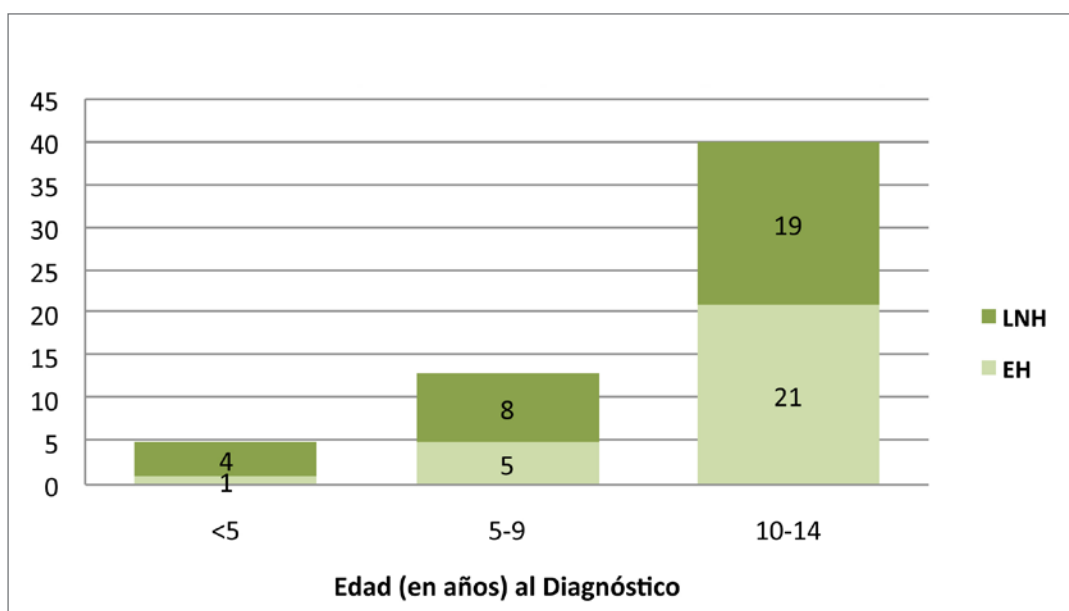
### 3. HISTOLOGÍA

De los 58 pacientes pediátricos de nuestra población 27 se diagnosticaron de EH y 31 de LNH, lo que constituye el 47% y el 53%, respectivamente, tal y como se muestra en el siguiente gráfico (Figura 76):



**Figura 76.** Población total: Distribución según histología.

Si analizamos dicha distribución en función del intervalo de edad del diagnóstico, evidenciamos que en niños menores de 10 años el tipo predominante es el LNH (Figura 77):



**Figura 77.** Población total: Distribución según histología y edad.

3.1. ENFERMEDAD DE HODGKIN: SUBTIPOS HISTOLÓGICOS

En cuanto a los subtipos histológicos en los niños con enfermedad de Hodgkin, 15 pertenecían al subtipo esclerosis nodular (EN), 6 a celularidad mixta (CM), 4 predominio linfocítico (PL) y 2 predominio linfocítico nodular (PLN) (Figura 78):

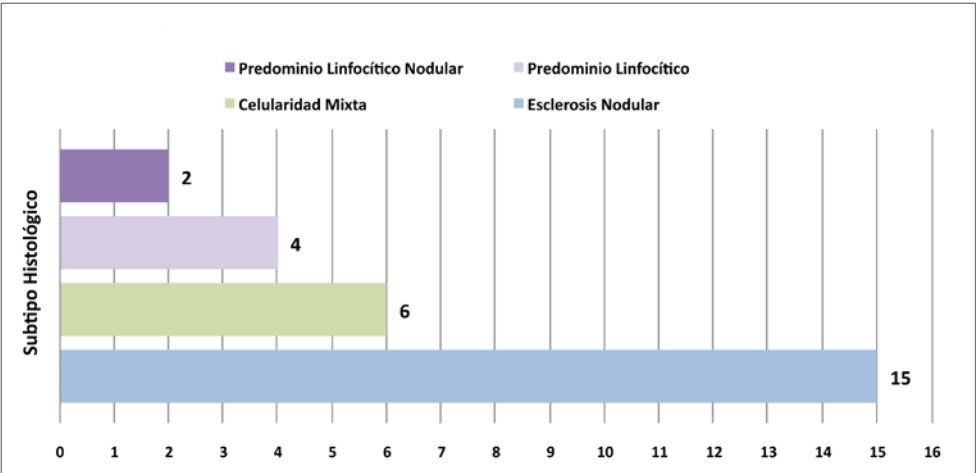


Figura 78. Enfermedad de Hodgkin: Distribución según subtipo histológico.

Si analizamos el subtipo histológico en función de la edad, evidenciamos un claro predominio del subtipo histológico EN en los niños mayores de 10 años, mientras que el subtipo CM aumenta su frecuencia relativa en niños menores de 10 años (Figura 79).

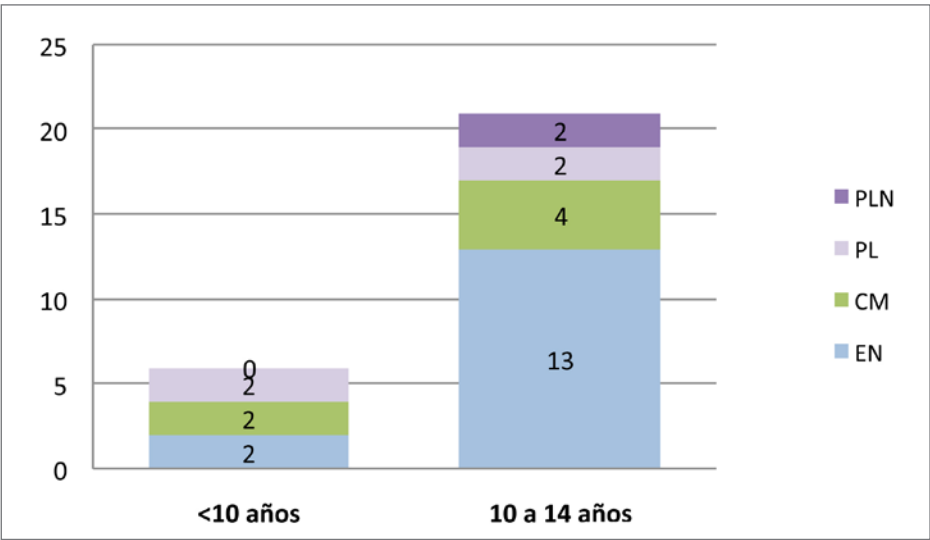
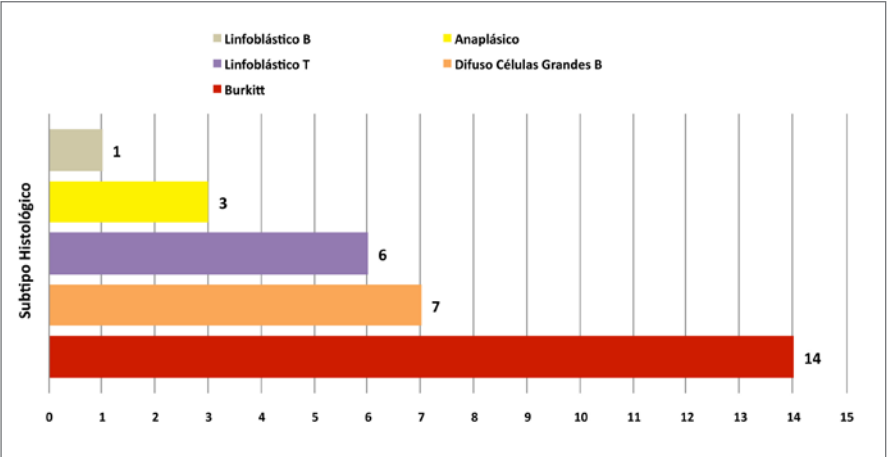


Figura 79. Enfermedad de Hodgkin: Distribución según edad y subtipo histológico.

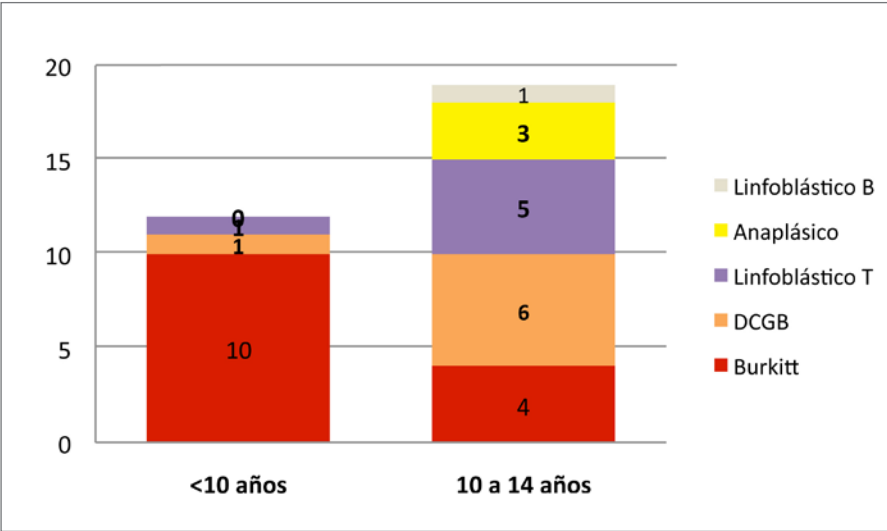
3.2. LINFOMA NO HODGKIN: SUBTIPOS HISTOLÓGICOS

Con respecto a los subtipos histológicos en los niños con LNH, 14 pertenecían al subtipo LB, 7 al subtipo DCG B, 6 al LLT, 3 a LACG (2 con inmunofenotipo T y 1 con inmunofenotipo B) y 1 a LL B (Figura 80):



**Figura 80.** Linfoma no Hodgkin: Distribución según subtipo histológico.

Si lo analizamos por edad se pone de manifiesto el predominio del LB en los niños menores de 10 años, mientras que el resto de subtipos aumentan con la edad (Figura 81).



**Figura 81.** Linfoma no Hodgkin: Distribución según edad y subtipo histológico.

3.2.1. LNH B/T

En la Tabla 26 se muestra la distribución de los subtipos histológicos en los 31 pacientes de nuestra población con LNH, con un predominio evidente de la celularidad B (74,2%):

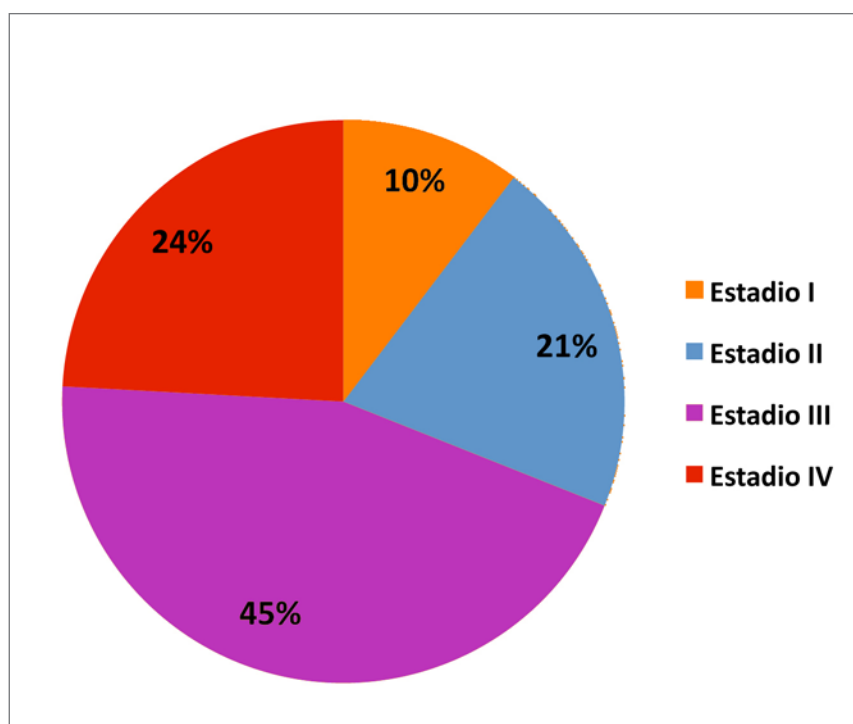
**Tabla 26.** Linfoma No Hodgkin: Distribución Células B/T

LNH (N: 31)	23 B	14 LB 7 DCG B 1 LACG B 1 LL células B precursoras
	8 T	6 LL T 2 LACG T

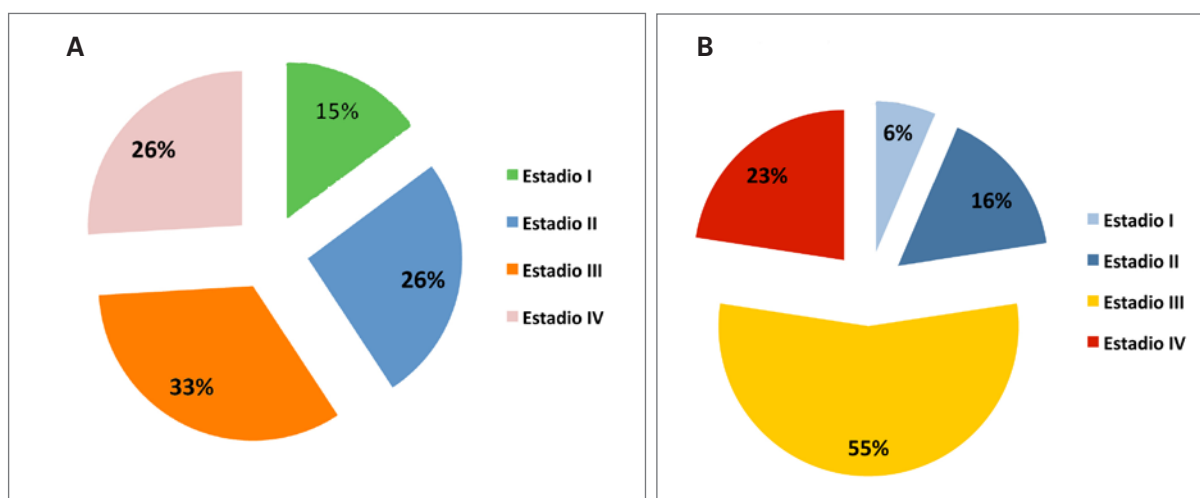
## 4. ESTADIFICACIÓN

### 4.1. CLASIFICACIÓN POR ESTADIOS

De los 58 pacientes, 6 se clasificaban en el estadio I, 12 en estadio II, 26 en estadio III y 14 en estadio IV (Figura 82).



**Figura 82.** Población total: Distribución según estadios.



**Figura 83.** Distribución por Estadios. A: Enfermedad de Hodgkin. B: Linfoma no Hodgkin.

Si relacionamos la clasificación por estadios con el tipo histológico, primero en los 27 casos con EH (según la Clasificación Ann Arbor) y en segundo lugar en los 31 casos con LNH (según la estadificación de Murphy), encontramos un número más elevado de pacientes en estadios avanzados en el grupo de pacientes con LNH (Figura 83) (Tabla 27):

**Tabla 27.** Subtipos Histológicos según Estadio

Estadio I: (N: 6)	4 EH	2 EN 1 PLN 1 PL
	2 LNH	1 DCG B 1 LB
Estadio II: (N: 12)	7 EH	4 EN 2 CM 1 PL
	5 LNH	2 LL T 1 LB 1 LACG B 1 LL B
Estadio III: (N: 26)	9 EH	4 EN 3 CM 1 PLN 1 PL
	17 LNH	8 LB 5 DCG B 2 LL T 2 LACG T
Estadio VI: (N: 14)	7 EH	5 EN 1 CM 1 PL
	7 LNH	4 LB 2 LL T 1 DCG B

#### 4.2. PRESENCIA DE SÍNTOMAS B

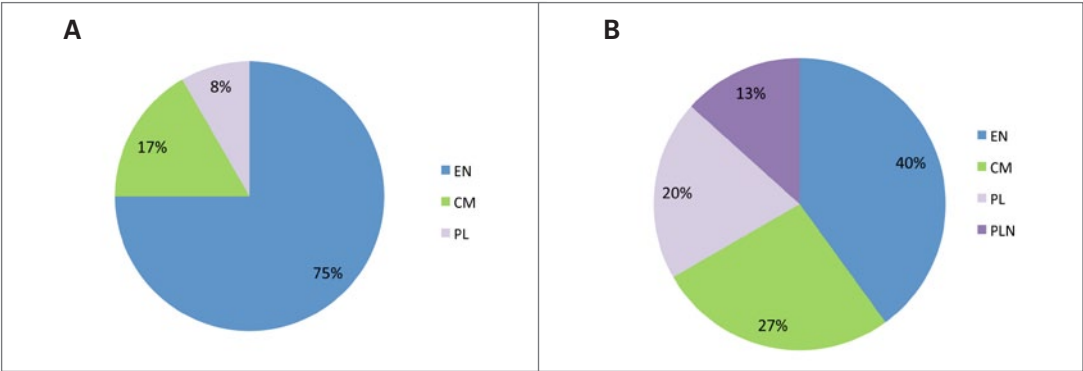
En 12 de los 27 pacientes con EH, aparecían síntomas B en el momento del diagnóstico de la enfermedad, lo cual supone el 44,4% de los casos, evidenciando como predominan los síntomas B en pacientes en estadio IV tal y como se muestra en la Tabla 28:

**Tabla 28.** Distribución de los Síntomas B según Estadio

A/B	I	II	III	IV
15 A	3	4	6	2
12 B	1	3	3	5



Si comparamos la presencia de síntomas B con el subtipo histológico de los pacientes con EH, evidenciamos un claro predominio del subtipo EN, tal y como se muestran en la Figura 84:



**Figura 84.-** Enfermedad de Hodgkin. Distribución por subtipos histológicos. **A:** con síntomas **B:** Enfermedad de Hodgkin sin síntomas.

4.3. AFECTACIÓN ESPLÉNICA (S)

En la Tabla 29, se muestra la distribución de la afectación linfomatosa esplénica en la enfermedad de Hodgkin mostrando un predominio de su presentación en el estadio III:

**Tabla 29.** Distribución de la Afectación Linfomatosa Esplénica por Estadios en la Enfermedad de Hodgkin

S	I	II	III	IV
N: 8	0	0	6	2

En la Tabla 30 se muestra la distribución de la afectación linfomatosa esplénica según el subtipo histológico de los pacientes con EH de nuestra población y su estadio, evidenciando un predominio de su presentación en el subtipo EN:

**Tabla 30.** Enfermedad de Hodgkin: Distribución de la Afectación Linfomatosa Esplénica según Subtipo Histológico

S (N: 8)	5 EN	IIIAS IIIASX IIIBS IIIBSX IVBSX
	2 CM	IIIAS IIIASX
	1 PL	IVASX

#### 4.4. AFECTACIÓN BULKY

En la Tabla 31, se muestra la distribución de la presencia de masa *bulky* linfomatosa según el estadio, mostrando una distribución predominante y equitativa entre los estadios II, III y IV de los pacientes con EH de nuestra población durante su estadificación inicial:

**Tabla 31.** Distribución de la presencia de Masa Bulky por Estadios

X	I	II	III	IV
N: 11	2	3	3	3

En la Tabla 32 se muestra la distribución de la presencia de masa *bulky* linfomatosa según el subtipo histológico de los pacientes con EH de nuestra población y su estadio, evidenciando un predominio de su presentación en el subtipo EN:

**Tabla 32.** Enfermedad de Hodgkin: Distribución de la presencia de Masa Bulky por Subtipos Histológicos

X (N: 11)	9 EN	1 IAX 1 IBX 1 IIAX 2 IIBX 1 IIIASX 1 IIIBSX 1 IVBX 1 IVBSX
	1 CM	1 IIIASX
	1 PL	1 IVASX

La descripción global del estadio de la población de nuestro estudio según la Clasificación de Ann Arbor y Murphy, respectivamente en la EH y LNH, se refleja en esta Tabla 33:

**Tabla 33.** Población Total: Clasificación por Estadios según Tipo Histológico

Histología	Estadio	A/B	S	X	Estadios
<b>EH</b> (N: 27)	<b>Estadio I: 4</b>	3 A 1 B	0 S	2 X	2 IA 1 IAX 1 IBX
	<b>Estadio II: 7</b>	4 A 3 B	0 S	3 X	3 IIA 1 IIAAX 1 IIB 2 IIBX
	<b>Estadio III: 9</b>	6 A 3 B	6 S	3 X	2 IIIA 2 IIISAS 2 IIISASX 1 IIIB 1 IIIBS 1 IIIBSX
	<b>Estadio IV: 7</b>	2 A 5 B	2 S	3 X	1 IVA 1 IVASX 3 IVB 1 IVBSX 1 IVBX
<b>LNH</b> (N: 31)	<b>Estadio I: 2</b>				2 I
	<b>Estadio II: 5</b>				5 II
	<b>Estadio III: 17</b>				17 III
	<b>Estadio IV: 7</b>				7 IV

Tanto en los pacientes con EH como en los pacientes con LNH, predomina en ambos grupos el estadio III especialmente en los LNH.

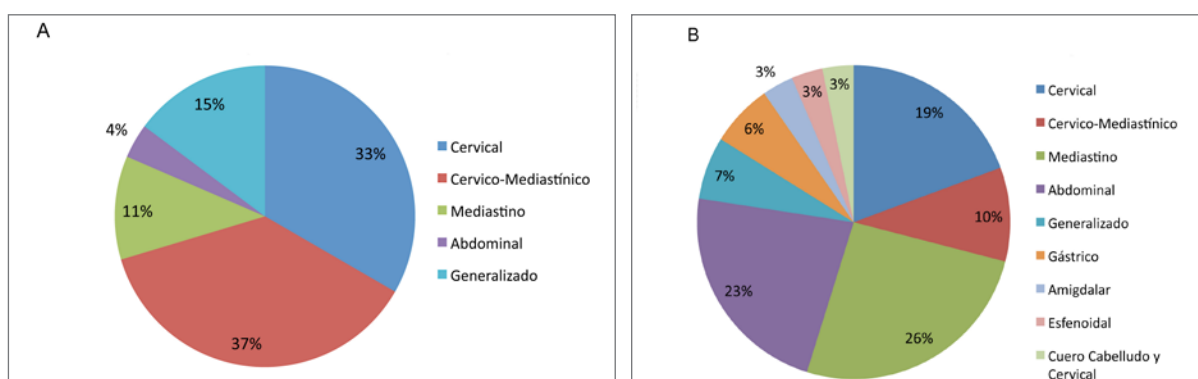
## 5. LOCALIZACIÓN

En la Tabla 34, se muestra la localización predominante de la enfermedad en el momento del diagnóstico en los 58 pacientes que forman parte de nuestra población, evidenciando un predominio de localización en las regiones cervicales y en el mediastino (67% de los casos):

**Tabla 34.** Localización Predominante al Diagnóstico

Localización	N
Amigdalar	1
Cervical	15
Cérvico-Mediastínico	13
Mediastino	11
Abdominal	8
Generalizado	6
Gástrico	2
Esfenoidal	1
Otros	1

En la Figura 85, se muestra la distribución de la localización predominante de la enfermedad en el momento de la estadificación inicial teniendo en cuenta la histología, evidenciando que en la EH las localizaciones predominantes son la cervical y la cérvico-mediastínica, frente a la localización mediastínica y la abdominal en el LNH. En la Tabla 35 se muestra la distribución de la localización por subtipo histológico y estadio.



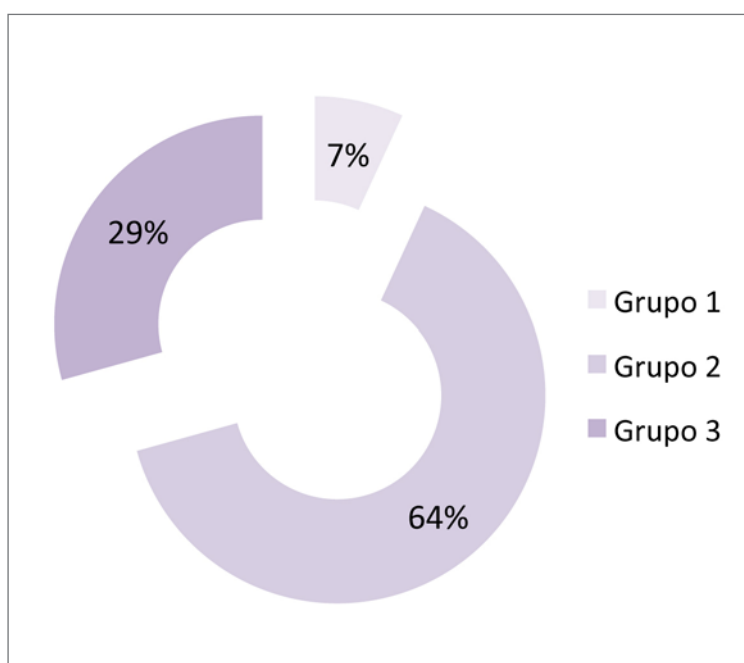
**Figura 85.** Distribución de la localización predominante de la enfermedad. **A.** Enfermedad de Hodgkin. **B:** Linfoma no Hodgkin.

**Tabla 35.** Distribución de la Localización Predominante por Subtipo Histológico y Estadio

Localización	Histología	Subtipo Histológico	Estadio
Amigdalal (N: 1)	1 LNH	1 LB	1 II
Cervical (N: 15)	9 EH	2 EN	1 IAX 1 IIIBS
		3 CM	1 IIA 2 IIAS
		2 PL	1 IA 1 IIA
		2 PLN	1 IA 1 IIIA
	6 LNH	4 LB	1 I 1 III 2 IV
		2 LL T	1 II 1 IV
Cérvico-Mediastínico (N: 13)	10 EH	7 EN	1 IIA 2 IIB 1 IIAS 1 IIIBSX 1 IVB 1 IVBSX
		2 CM	1 IIB 1 IIIA
		1 PL	IVASX
	3 LNH	2 LL T	1 II 1 III
		1 LACG B	1 IIB
	3 EH	3 EN	1 IBX 1 IIA 1 IVBX
Mediastino (N: 11)	8 LNH	5 DCG B	4 III 1 IV
		2 LL T	1 III 1 IV
		1 LB	1 III
	1 EH	1 PL	1 IIIB
Abdominal (N: 8)	7 LNH	7 LB	5 III 2 IV
Generalizado (N: 6)	4 EH	3 EN	1 IIASX 1 IVA 1 IVB
		1 CM	1 IVB
	2 LNH	2 LACG T	2 III
		1 LB	1 III
Gástrico (N: 2)	2 LNH	1 DCG B	1 III
Esfenoidal (N: 1)	1 LNH	1 DCG B	1 I
Otro: Cuero Cabelludo y afectación linfática cervical. (N: 1)	1 LNH	1 LL B	1 II

## 6. GRUPOS PRONÓSTICOS

Los pacientes se clasificaron en grupos pronósticos tal y como se muestra en la Figura 86, de manera que cuatro de los 58 pacientes se clasificaron en el grupo de buen pronóstico o favorable (grupo 1). Treinta y siete pacientes se incluyeron en el grupo pronóstico intermedio (grupo 2) y 17 en el grupo de mal pronóstico o desfavorable (grupo 3).



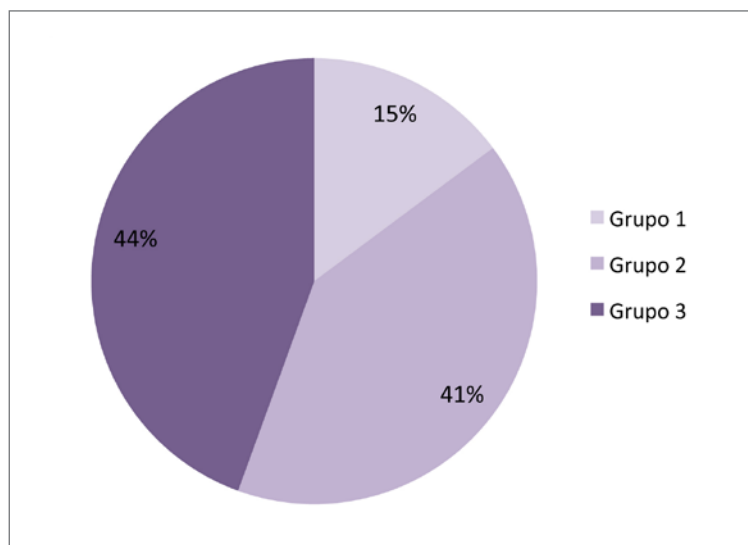
**Figura 86.** Población total: Distribución según grupos pronósticos.

La distribución de los grupos pronósticos según el estadio se muestra en la Tabla 36:

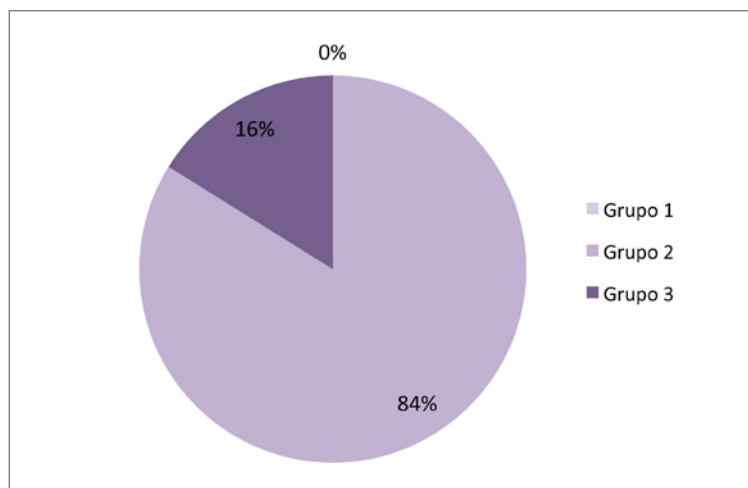
**Tabla 36.** Distribución de los Grupos Pronósticos según el Estadio

	Estadio I	Estadio II	Estadio III	Estadio IV	Total
Grupo Pronóstico 1	2	2	0	0	4
Grupo Pronóstico 2	4	9	19	5	37
Grupo Pronóstico 3	0	1	7	9	17
Total	6	12	26	14	58

Si se analizan según su histología, se evidencia como en la EH, 4 pacientes se clasificaron en el grupo pronóstico 1, mientras que el resto de pacientes prácticamente se clasificaron equitativamente en los otros dos grupos pronósticos (Figura 87). Ningún paciente con LNH se clasificó en el grupo pronóstico 1, siendo el grupo pronóstico intermedio el más prevalente en este tipo histológico (Figura 88). En la Tabla 37 se muestra la distribución de los grupos pronósticos según subtipo histológico y estadio.



**Figura 87.** Enfermedad de Hodgkin: Distribución según grupos pronósticos.



**Figura 88.** Linfoma no Hodgkin: Distribución según grupos pronósticos.



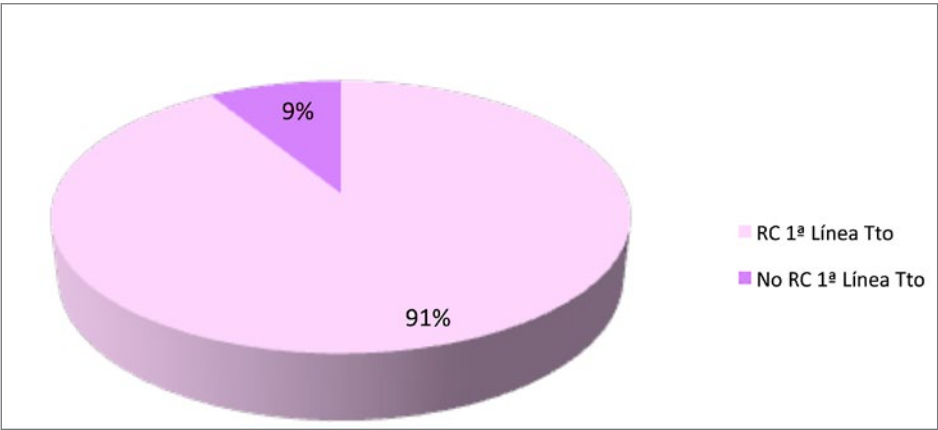
**Tabla 37.** Distribución de los Grupos Pronósticos según Subtipo Histológico y Estadio

Grupo Pronóstico	Histología	Subtipo Histológico	Estadio
<b>Grupo 1 (N: 4)</b>	4 EH	2 PL	1 IA 1 IIA
		1 CM	1 IIA
		1 PLN	1 IA
	0 LNH		
<b>Grupo 2 (N: 37)</b>	11 EH	7 EN	1 IAX 1 IBX 1 IIA 1 IIAx 2 IIBX 1 IIAS
		3 CM	1 IIB 1 IIIA 1 IIASx
		1 PLN	1 IIIA
	26 LNH	14 LB	1 I 1 II 8 III 4 IV
		5 DCG B	1 I 4 III
		5 LL T	2 II 2 III 1 IV
		1 LACG T	1 III
		1 LL B	1 II
	12 EH	8 EN	1 IIASx 1 IIIBS 1 IIIBSx 1 IVA 2 IVB 1 IVBX 1 IVBSx
		2 CM	1 IIAS 1 IVB
		2 PL	1 IIIB 1 IVASx
	5 LNH	2 DCG B	1 III 1 IV
		2 LACG	1 II (B) 1 III (T)
		1 LL T	1 IV

## 7. RESPUESTA AL TRATAMIENTO

En 52 pacientes se obtuvo respuesta completa con la primera línea de tratamiento, de los cuales 25 fueron tratados por EH y los otros 27 pacientes por LNH.

Un niño falleció por toxicidad precoz a los 2 ciclos de QT no pudiendo completar la primera línea de tratamiento. En 5 pacientes tras la primera línea de QT persistía enfermedad linfomatosa (Figura 89).



**Figura 89.** Distribución según la respuesta de la enfermedad linfomatosa tras el tratamiento de primera línea.

RC: Respuesta completa; Tto: Tratamiento.

De los 5 pacientes que no consiguieron la respuesta completa tras la primera línea del tratamiento, 2 habían sido tratados por EH y 3 por LNH. Cuatro de esos 5 pacientes que no consiguieron la respuesta completa pertenecían al grupo de riesgo 3. Por último, el niño que falleció por toxicidad precoz también había sido tratado por un LNH DCG B (\*). Las características de estos seis pacientes se muestran en la Tabla 38:

**Tabla 38.** Características de los Pacientes Refractarios al Tratamiento

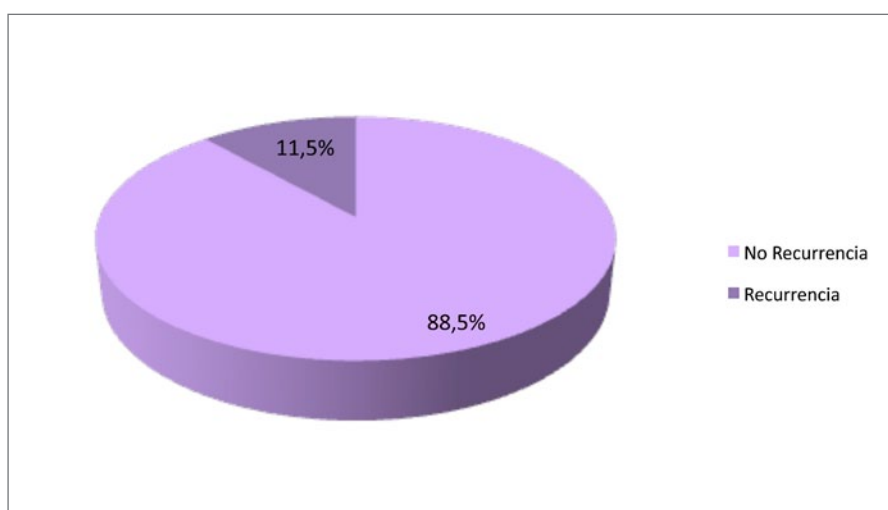
Histología	Subtipo Histológico	Estadio	Grupo Pronóstico
2 EH	1 EN	1 IVBX	Grupo 3
	1 CM	1 IVB	Grupo 3
4 LNH	3 DCG B	1 III*	Grupo 2*
		1 III	Grupo 3
		IVB	Grupo 3
	1 LL T	1 II	Grupo 2

\*Exitus por complicación (toxicidad precoz a la quimioterapia)

## 8. EVOLUCIÓN

### 8.1. RECURRENCIA

La enfermedad recurrió en 6 de los 52 pacientes que consiguieron obtener respuesta completa a la primera línea de tratamiento, lo que supone el 11,5% de los mismos (Figura 90).



**Figura 90.** Tasa de recurrencia en los pacientes que consiguieron la remisión completa de la enfermedad linfomatosa tras la primera línea de tratamiento.

Dos tenían EH y los otros 4 LNH. En la siguiente Tabla 39 se muestra la histología, el subtipo histológico, el estadio y el grupo pronóstico de la enfermedad en el momento del diagnóstico en esos 6 pacientes. Destaca que un paciente presentó una segunda recaída tardía a los 27 meses (m) del diagnóstico.

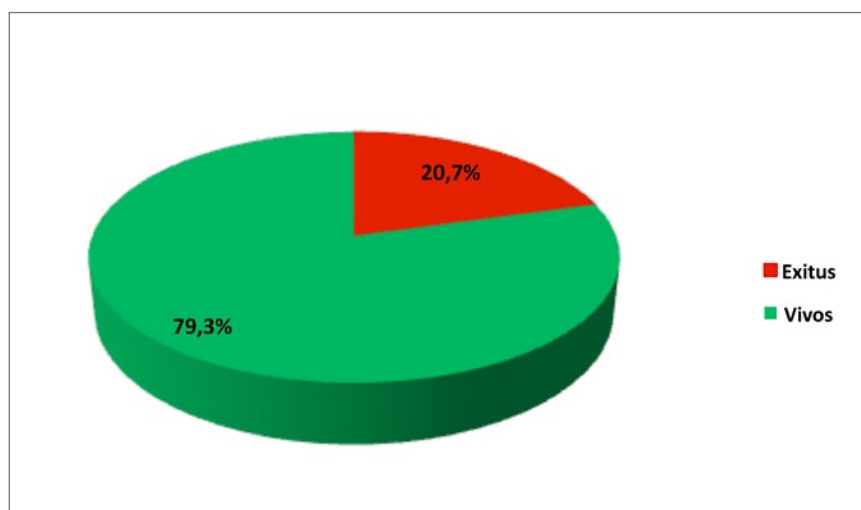
**Tabla 39.** Características de los Pacientes que presentaron Recurrencia Linfomatosa

Histología	Subtipo Histológico	Estadio	Grupo Pronóstico	Recurrencia	Éxito (SG)
2 EH	1 EN	IVB	Grupo 3	Tardía (27 m)	No (108 m)
	1 PL	IVASX	Grupo 3	Tardía (66 m)	Sí (76 m)
4 LNH	1 DCG B	III	Grupo 2	Precoz (7 m)	Sí (26 m)
	1 LB	IV	Grupo 2	Precoz (5 m)	Sí (5 m)
	1 LACG T	III	Grupo 2	Precoz (7 m)	Sí (7 m)
	1 LL T	IV	Grupo 3	Precoz (11 m) Tardía (28 m)	No (159 m)

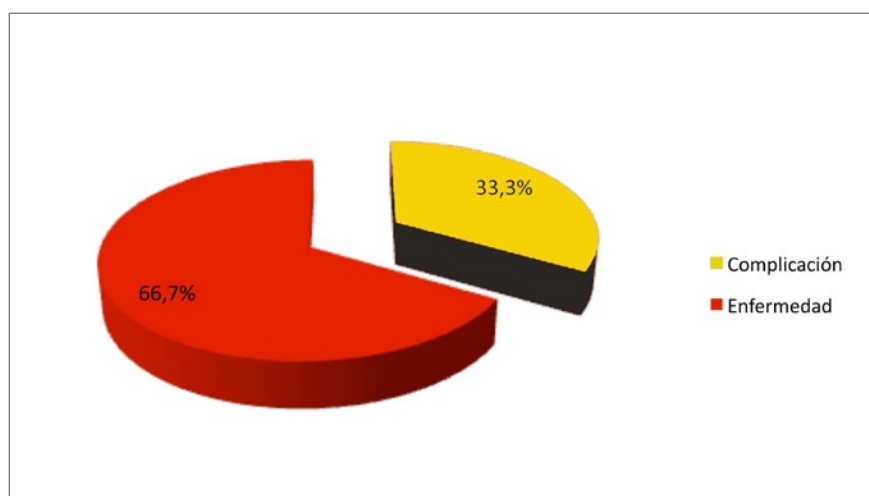
m: meses

## 8.2. MORTALIDAD

Doce de los 58 pacientes pediátricos fallecieron en el periodo de seguimiento de nuestro estudio, lo que supone una tasa de mortalidad global del 20,7% (Figura 91). Ocho de los 12 pacientes fallecieron por recurrencia/progresión de la enfermedad linfomatoso y 4 por complicaciones (Figura 92).

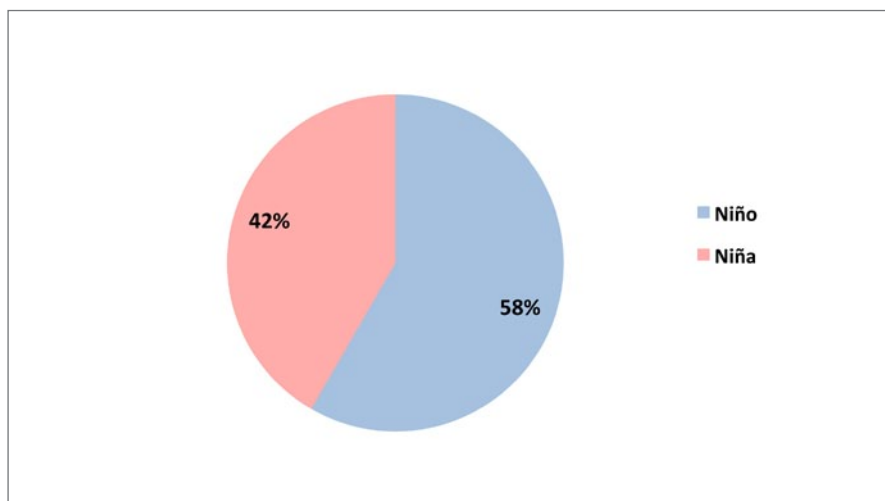


**Figura 91.** Población total: Tasa de mortalidad.



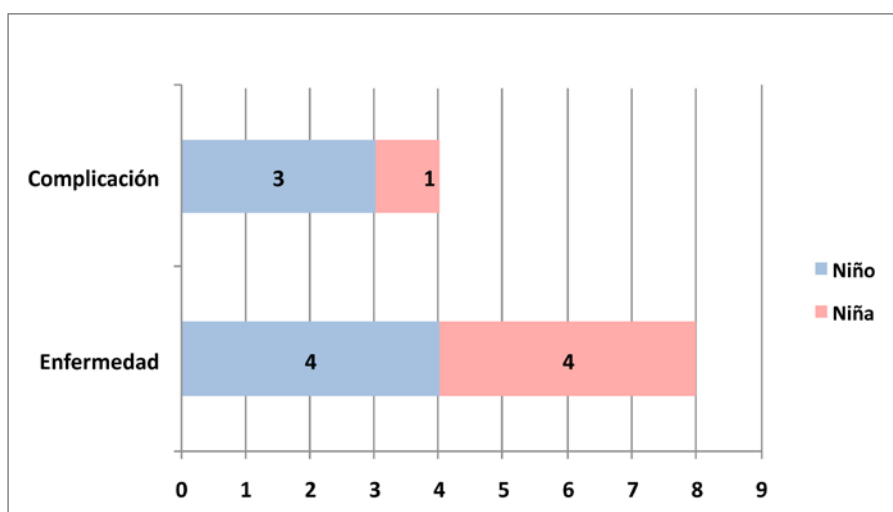
**Figura 92.** Distribución según las causas de mortalidad.

Si analizamos la mortalidad según el sexo, 7 de los 12 pacientes fallecidos eran niños y 5 niñas, lo cual supone el 58% y 42%, respectivamente tal y como muestra la Figura 93:



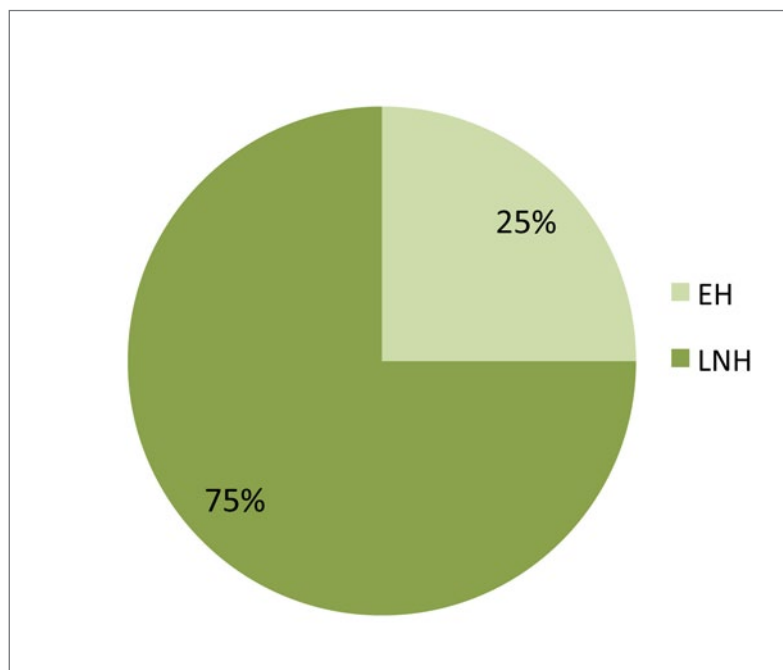
**Figura 93.** Distribución según sexo de los pacientes fallecidos.

Sin embargo, cuando excluimos las muertes por complicación el número de niños y niñas fallecidos se igualó. Los 4 pacientes fallecidos por complicación fueron 3 niños y 1 niña (Figura 94).

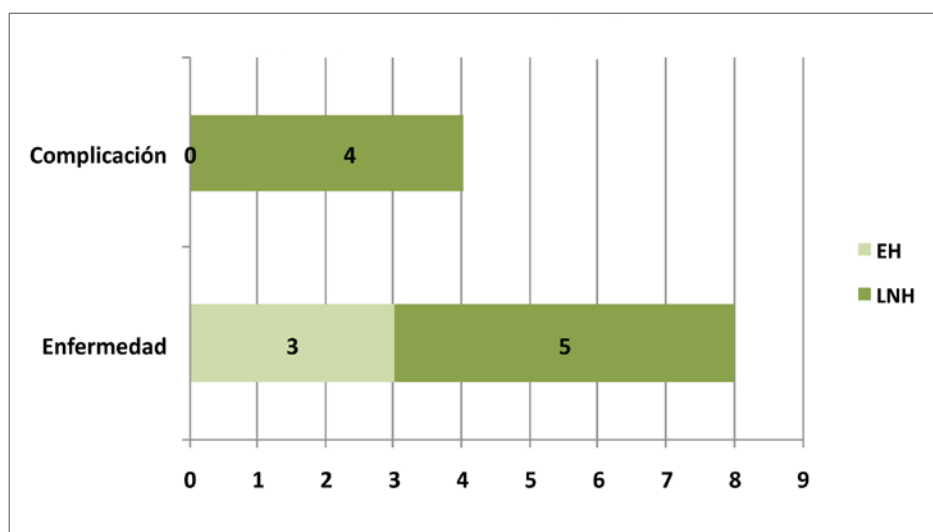


**Figura 94.** Distribución según sexo y causa de mortalidad.

Si analizamos la mortalidad en función del tipo histológico, 3 de los 12 pacientes que fallecieron, lo hicieron por EH y la causa fue la progresión de la enfermedad. Los otros 9 pacientes eran LNH y 5 de ellos fallecieron por progresión de la enfermedad, y los otros 4 por complicaciones (Figura 95) (Figura 96).



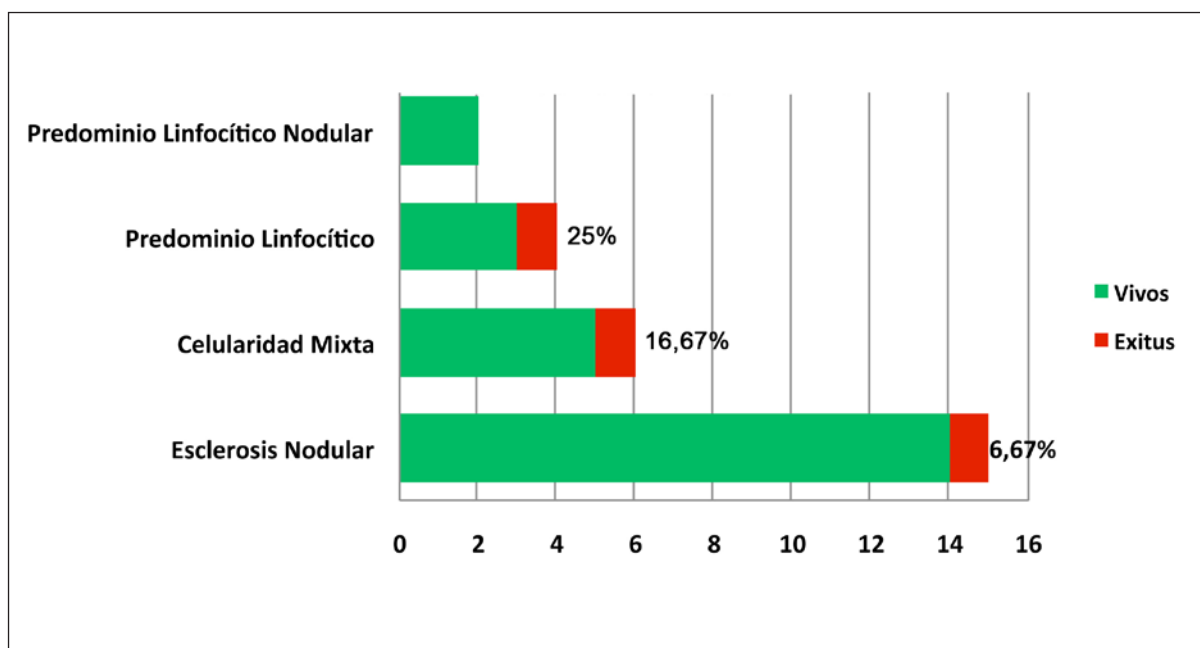
**Figura 95.** Distribución de la mortalidad en función del tipo histológico.



**Figura 96.** Distribución según tipo histológico y causa de mortalidad.

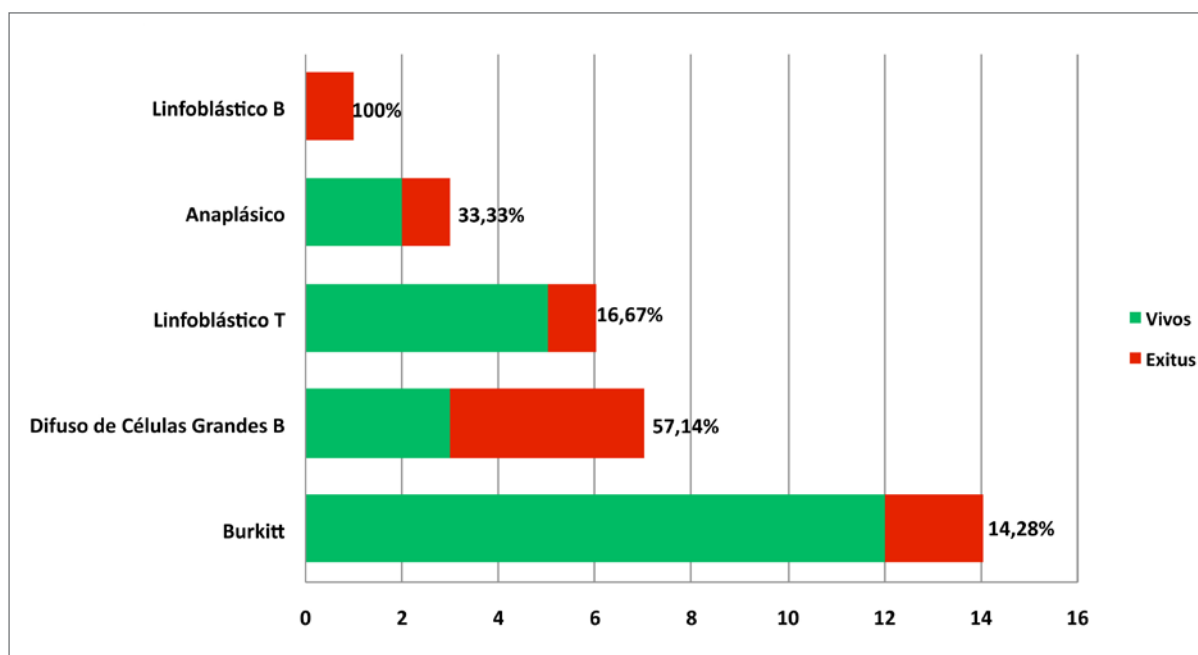
La tasa de mortalidad global en la EH fue del 11,11% (3/27) mientras que la tasa de mortalidad en el LNH fue del 29,03% (9/31).

Los 3 pacientes fallecidos por EH correspondían a un caso del subtipo EN, otro de CM y el último de PL, presentando por tanto una tasa de mortalidad del 6,67%, 16,67% y 25%, respectivamente para cada subtipo histológico (Figura 97).



**Figura 97.** Enfermedad de Hodgkin: Tasa de mortalidad según subtipo histológico.

De los 9 pacientes con LNH que fallecieron, cuatro pertenecían al subtipo histológico DCG B, dos a LB, uno al LACG, otro al LL T y el último al LL de células B precursoras (Figura 98).

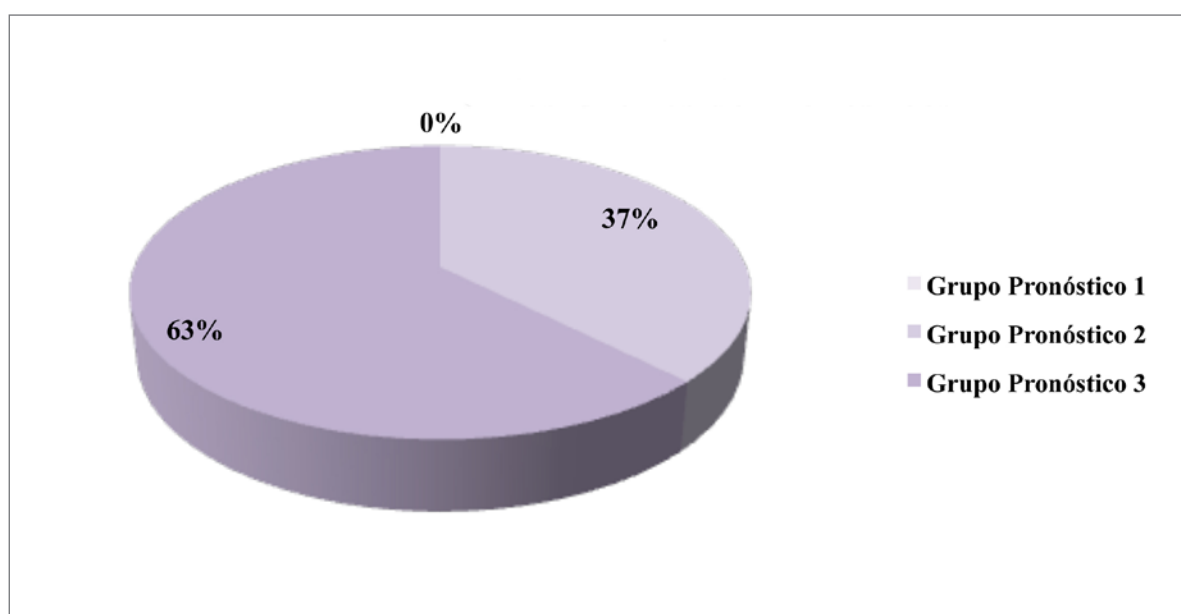


**Figura 98.** Linfoma no Hodgkin: Tasa de mortalidad según subtipo histológico.



Los 4 pacientes que fallecieron por complicaciones pertenecían a los siguientes subtipos: DCG B, LB, LACG y LL de células B precursoras. La tasa de mortalidad específica por enfermedad en el LNH fue del 16,13% (5/31).

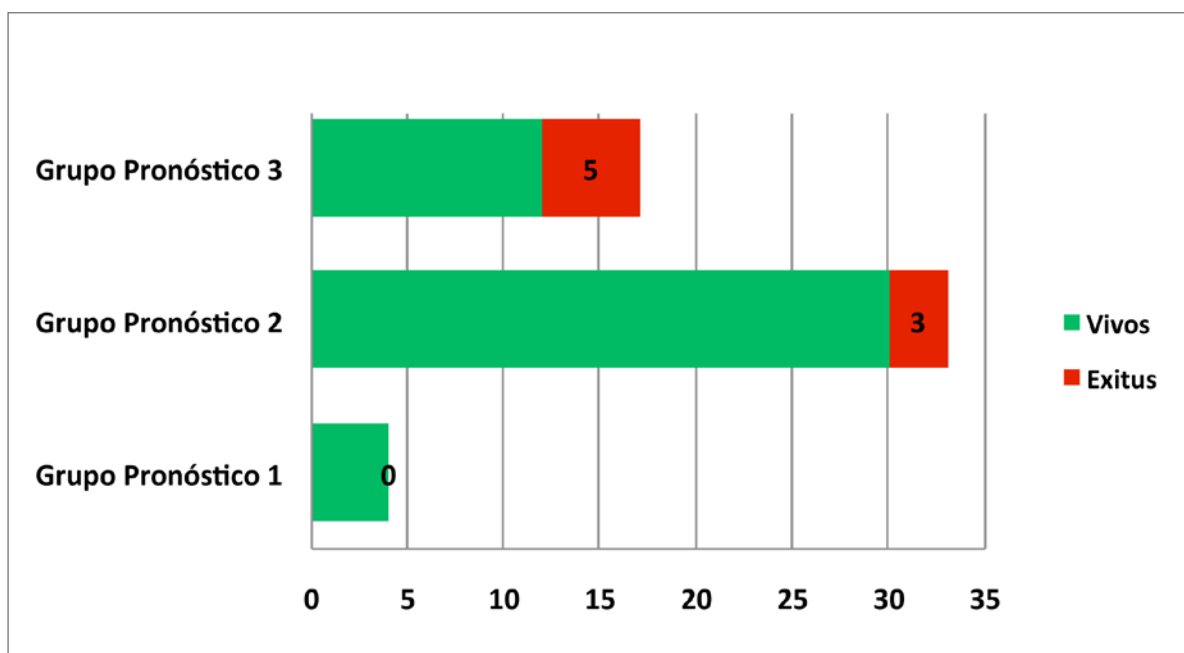
Ninguno de los 4 pacientes del grupo pronóstico 1 falleció. Siete pacientes de los 37 del grupo pronóstico 2 fallecieron, aunque en 4 de ellos la causa fue por complicaciones. Por último, 5 de los 16 pacientes del grupo pronóstico 3 murieron por recurrencia/progresión de la enfermedad. Esto supone que la tasa de mortalidad global por grupo pronóstico fue del 0%, 18,92% y 31,25%, respectivamente. El 37% de los pacientes fallecidos pertenecían al grupo pronóstico 2 y el 63% restante al grupo 3 (Figura 99).



**Figura 99.** Distribución de la mortalidad por enfermedad linfomatososa en cada grupo pronóstico.

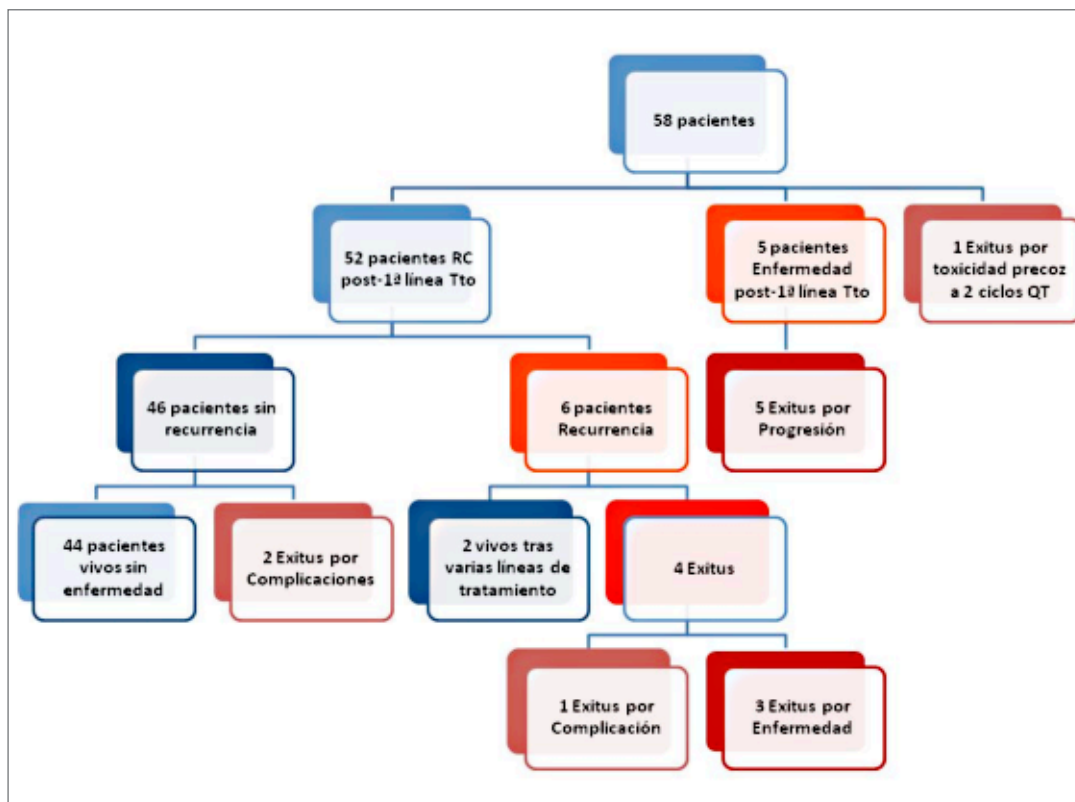
En los pacientes con EH la tasa de mortalidad en los grupos pronóstico 1 y 2 fue del 0%, mientras que en el grupo 3 fue del 25% (3/12). En los pacientes con LNH la tasa de mortalidad en el grupo pronóstico 1 también fue del 0%, en el grupo 2 del 26,92% (7/26) y en el grupo 3 de 40% (2/5).

La tasa de mortalidad por enfermedad fue del 0%, 9,1% y 29,4%, para los grupos pronóstico 1, 2 y 3, respectivamente (Figura 100).



**Figura 100.** Tasa de mortalidad por enfermedad linfomatosa según el grupo pronóstico.

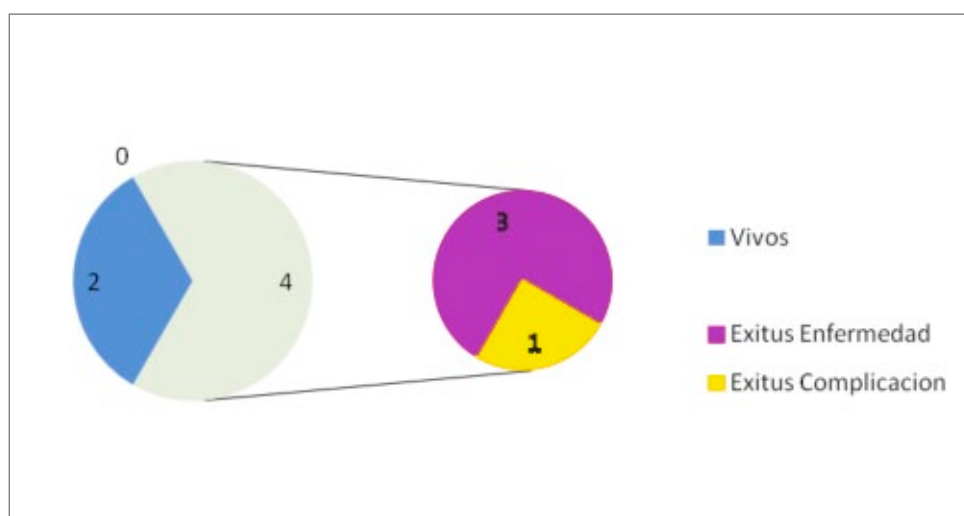
En la Figura 101 podemos analizar la mortalidad según la evolución de la enfermedad.



**Figura 101.** Diagrama de evolución clínica.

Tres de los 6 pacientes fallecieron por progresión de la enfermedad tras recurrencia del linfoma, con una supervivencia global media de 35,66 meses (5-76 meses). Otros 3 fallecieron por complicaciones, uno por complicación tras diagnóstico de recurrencia del linfoma y los otros dos sin que hubiera recurrido el linfoma.

La tasa de mortalidad global en los pacientes en los que recurrió la enfermedad fue del 66,6%, mientras que la tasa de mortalidad por el propio linfoma en esos pacientes que recurren es del 50% (pacientes descritos en Tabla 39) (Figura 102).



**Figura 102.** Causas de mortalidad en los pacientes que presentaron recurrencia de la enfermedad.

Los 5 pacientes que no consiguieron la respuesta completa tras la primera línea de tratamiento fallecieron por progresión de la enfermedad, con una supervivencia global de 12,2 meses (5-18 m). Por último, 1 niño falleció\* por complicación ya que presentó toxicidad precoz tras sólo 2 ciclos de la QT (Tabla 40).

**Tabla 40.** Características, Evolución y Supervivencia Global de los Pacientes Refractarios al Tratamiento

Histología	Subtipo Histológico	Estadios	Grupo Pronóstico	Causa Éxito	SG
2 EH	1 EN	1 IVBX	Grupo 3	Progresión	18 m
	1 CM	1 IVB	Grupo 3	Progresión	14 m
4 LNH	3 DCG B	1 IIIB	Grupo 2	Complicación*	21 d
		1 IIIB	Grupo 3	Progresión	6 m
		IVB	Grupo 3	Progresión	11 m
	1 LL T	1 II	Grupo 2	Progresión	12 m

M: meses; d: días

## 9. COMPLICACIONES AL TRATAMIENTO

En la Tabla 41 se describen las complicaciones que presentaron los pacientes de nuestra población estudiada:

**Tabla 41. Complicaciones en la Evolución de los Pacientes**

<b>1 paciente</b>	-EICH -Insuficiencia renal crónica con trasplante renal en 2012.
<b>1 paciente</b>	-Tiflitis.
<b>1 paciente</b>	-Síndrome mieloproliferativo, tratado con TCPH. -Plastrón apendicular. -TC (12/09/2010) por derrame pleural izquierdo masivo, pendiente de TCPH: muestra abscesos pulmonares. -Causa de Exitus: Tromboembolismo pulmonar.
<b>1 paciente</b>	-Por el tratamiento de QT tiene dos complicaciones: tiflitis (noviembre-2007) y neumopatía intersticial por aspergillus (diciembre-2007). -Causa de Exitus: Complicación tras biopsia pulmonar por neumonitis intersticial.
<b>1 paciente</b>	-Exitus por toxicidad precoz (con 2 ciclos QT): Fracaso multiorgánico por pancitopenia post-QT.
<b>1 paciente</b>	-Recurrencia precoz (7 meses). -Exitus por síndrome hemofagocítico.
<b>1 paciente</b>	-Hepatitis post-QT sin evidencia de fallo hepático agudo.

QT: quimioterapia; TCPH: trasplante precursores hematopoyéticos; EICH: enfermedad injerto contra huésped.

## 10. OTRAS PATOLOGÍAS EN LA EVOLUCIÓN

En la evolución posterior de los pacientes aparecieron las siguientes patologías que se describen en la Tabla 42:

**Tabla 42. Nuevas Patologías Diagnosticadas**

<b>1 paciente</b>	Mononucleosis Infecciosa.
<b>1 paciente</b>	Diagnosticada de CDT papilar, siendo intervenida mediante tiroidectomía en abril de 2013 y posterior ablación con <sup>131</sup> I.
<b>1 paciente</b>	En 2013 en estudio por tumoración en escápula derecha. JC: Osteocondroma. En seguimiento clínico y mediante radiología simple.
<b>1 paciente</b>	En 2013 en estudio por elevación de hemoglobina, descartando patología hematológica.

CDT: cáncer diferenciado de tiroides. JC: juicio clínico.

## 11. RESULTADOS DE LA PET-<sup>18</sup>FDG

### 11.1. PET-<sup>18</sup>FDG EN LA ESTADIFICACIÓN INICIAL

En 41 de los 58 pacientes de nuestra población se realizó una exploración PET-inicial, 25 exploraciones con un tomógrafo PET y 16 con un tomógrafo híbrido PET/CT. En este subgrupo de pacientes 26 eran niños y 15 niñas con una edad media de 10,8 años (4,1-14,3 años) al diagnóstico de la enfermedad y fueron diagnosticados de EH en 25 casos y de LNH en 16 casos.

Según la histología, el subtipo histológico, el estadio y el grupo pronóstico se muestran las características de esos pacientes en la siguiente Tabla 43:

**Tabla 43.** Características de los Pacientes con PET-Inicial

Histología	Subtipo Histológico	Estadio	Grupo Pronóstico
25 EH	14 EN	1 IAX	Grupo 2
		1 IBX	Grupo 2
		1 IIA	Grupo 2
		1 IIAX	Grupo 2
		2 IIBX	Grupo 2
		1 IIAS	Grupo 2
		1 IIASX	Grupo 3
		1 IIIBS	Grupo 3
		1 IIIBSX	Grupo 3
		2 IVB	Grupo 3
		1 IVBX	Grupo 3
		1 IVBSX	Grupo 3
	5 CM	1 IIA	Grupo 1
		1 IIB	Grupo 2
		1 IIIA	Grupo 2
		1 IIIS	Grupo 3
		1 IIISX	Grupo 2
	4 PL	1 IA	Grupo 1
		1 IIA	Grupo 1
		1 IIIB	Grupo 3
		1 IVASX	Grupo 3
	2 PLN	1 IA	Grupo 1
		1 IIIA	Grupo 2

Histología	Subtipo Histológico	Estadio	Grupo Pronóstico
16 LNH	6 DCG B	1 I	Grupo 2
		4 III	Grupo 2
		1 III	Grupo 3
	5 LB	1 I	Grupo 2
		2 III	Grupo 2
		2 IV	Grupo 2
	3 LL T	1 II	Grupo 2
		1 III	Grupo 2
		1 IV	Grupo 2
	2 LACG	1 II (B)	Grupo 3
		1 III (T)	Grupo 3

### ■ Localización

La localización predominante de la enfermedad en los 41 pacientes con PET-inicial se distribuye según la histología tal y como muestra la Tabla 44:

**Tabla 44.** Localización Predominante en los Pacientes con PET-Inicial

Localización	EH (N: 25)	LNH (N: 16)
Cervical	9	3
Cérvico-Mediastínico	10	3
Mediastino	3	5
Abdominal	1	1
Generalizado	2	1
Gástrico	-	2
Esfenoidal	-	1

### ■ Presentación Clínica

En el momento del diagnóstico solamente un paciente se encontraba totalmente asintomático, ya que el linfoma se diagnosticó como un hallazgo casual tras realizarse una radiografía de tórax. Los 40 pacientes restantes presentaban algún síntoma con la frecuencia descrita en la Tabla 45:



**Tabla 45.** Frecuencia de los Síntomas Clínicos en los Pacientes con PET-Inicial

Nº Síntomas	Nº Pacientes
0	1
1	19
2	7
3	1
4	4
5	3
6	3
7	2
8	1

Los síntomas que presentaron los pacientes en función de la histología se describen en la siguiente Tabla 46:

**Tabla 46:** Síntomas Clínicos y Tipos Histológicos en los Pacientes con PET-Inicial

Síntoma	Frecuencia Presentación	
	EH	LNH
<b>Tumoración</b>	20	11
<b>Fiebre</b>	8	6
<b>Dolor</b>	7	8
<b>Sudoración</b>	7	0
<b>Pérdida Peso</b>	5	5
<b>Astenia</b>	4	6
<b>Anorexia</b>	4	5
<b>Cefalea</b>	1	0
<b>Disfagia</b>	1	0
<b>Otros:</b>	0	7
Vómitos	-	2
Tos	-	2
Pérdida de Visión	-	1
Cojera	-	1
Tos+Esputos hemoptóicos+SVCS	-	1
<b>Sin Síntomas (Hallazgo Casual)</b>	1	0

SVCS: síndrome de vena cava superior.

Once de los 25 pacientes con EH presentaban síntomas B, que eran más frecuentes en los estadios más avanzados (Tabla 47):

**Tabla 47.** Distribución de la presencia de Síntomas B según Estadio en los Pacientes con PET-Inicial

A/B	I	II	III	IV
14 A	3	4	6	1
11 B	1	3	3	4

#### 11.1.1. Eficacia Diagnóstica de la PET-<sup>18</sup>F DG Inicial

##### 11.1.1.1. Análisis por Regiones

En cada uno de los 41 pacientes con exploración PET-inicial se valoraron 27 regiones anatómicas, lo cual supone un total de 1.107 regiones. Los hallazgos de la PET-inicial se compararon con los MDC realizados en la estadificación inicial (MDC-inicial): 41 TC, 14 ecografías de abdomen, 10 GG ósea, 3 RMN, 3 series óseas, 34 BMO y 19 punciones de LCR. La concordancia, por regiones, entre la PET-inicial y el resto de MDC-inicial de los 41 pacientes con EH y LNH se muestra en la Tabla 48:

**Tabla 48.** Distribución por Regiones de la Concordancia entre los Hallazgos de la PET-Inicial y los MDC-Iniciales

Regiones/ Paciente (N: 27)	PET y MDC +	PET+ y MDC-	PET- y MDC +	PET y MDC-
<b>Regiones Nodales</b>				
Anillo de Waldeyer	1	0	0	40
Cervical Derecho	14	4	0	23
Cervical Izquierdo	15	1	1	24
Supra/Infraclavicular Derecha	10	8	1	22
Supra/Infraclavicular Izquierda	13	5	1	22
Axilar / Pectoral Derecha	0	2	1	38
Axilar/ Pectoral Izquierda	1	3	0	37
Mediastino Anterior	24	3	0	14
Paratraqueales	17	6	0	18
Hilos Pulmonares	12	6	0	23
Abdomen	10	6	0	25
Retroperitoneo	10	3	1	27
Pelvis Derecha	2	3	0	36
Pelvis Izquierda	1	2	0	38
Inguinal Derecha	1	1	0	39
Inguinal Izquierda	0	1	0	40
Timo	8	2	2	29
Bazo	4	5	1	31
<b>Total Nodal (N: 738)</b>	<b>143</b>	<b>61</b>	<b>8</b>	<b>526</b>
<b>Regiones Extranodales</b>				
Pulmón /Pleural	8	3	0	30
Hueso/ Médula Ósea	2	3	1	35
Hígado	3	1	0	37
Riñón	3	1	0	37
Estómago	2	1	0	38
Intestino	1	2	0	38
Páncreas	1	0	0	40
Glándula Tiroidea	0	1	0	40
Tejidos Blandos	0	1	0	40
<b>Total Extranodal (N: 369)</b>	<b>20</b>	<b>13</b>	<b>1</b>	<b>335</b>
<b>TOTAL (N: 1.107)</b>	<b>163</b>	<b>74</b>	<b>9</b>	<b>861</b>

En 1.024 de las 1.107 regiones valoradas en los 41 pacientes, la PET-inicial y los MDC-inicial técnicas fueron concordantes (92,50%). En 163 regiones (14,72%) ambas fueron positivas y en 861 regiones las dos fueron negativas (77,78%).

La PET-inicial y los MDC-inicial fueron discordantes en 83 de las 1.107 regiones estudiadas (7,50%), siendo la PET-inicial positiva y los MDC-inicial negativos en 74 regiones (6,69%). Por último, en 9 regiones la PET-inicial fue negativa con MDC-inicial positivos (0,81%).

En 669 de las 738 regiones nodales estudiadas (90,65%), la PET-inicial y los MDC-inicial fueron concordantes. En 143 regiones (19,38%), ambas eran positivas y en 526 regiones (71,27%) ambas fueron negativas. En 69 regiones (9,35%) los resultados de la PET-inicial y MDC-inicial fueron discordantes, siendo la PET-inicial positiva en 61 regiones (8,27%) con MDC-inicial negativos, y en 8 (1,08%) la PET-inicial fue negativa con MDC-inicial positivos.

Por último, de las 369 regiones extranodales analizadas, los resultados de la PET-inicial y los MDC-inicial fueron concordantes en 355 (96,2%) (20 positivas y 335 negativas), mientras que en 13 regiones la PET-inicial fue positiva y los MDC-inicial negativos y en 1 la PET-inicial fue negativa y los MDC-inicial positivos (discordancia 3,8%).

Comparando los resultados antes descritos con el diagnóstico clínico final de la estadificación inicial de estos pacientes, la PET-inicial presentó 2 FP y los MDC-inicial 4. Sin embargo, destaca que los MDC-inicial tuvieron 72 FN frente a 5 de la PET-inicial (Tabla 49) (Tabla 50). Así la sensibilidad, especificidad, VPP, VPN y exactitud de la PET-inicial, teniendo en cuenta el total de las 1.107 regiones valoradas, fue del 97,9% (IC 95%: 95,2%-99,1%), 99,8% (IC 95%: 99,2%-99,9%), 99,2% (IC 95%: 97,0%-99,8%), 99,4% (IC 95%: 98,7%-99,8%) y 99,4% (IC 95%: 98,7%-99,7%), respectivamente, mientras que para los MDC-inicial fue del 70,0% (IC 95%: 63,9%-75,4%), 99,5% (IC 95%: 98,8%-99,8%), 97,7% (IC 95%: 94,2%-99,1%), 92,3% (IC 95%: 90,4%-93,8%) y 93,1% (IC 95%: 91,45%-94,5%), respectivamente (Tabla 51) (Tabla 52). La proporción de FP y FN de la PET-inicial fue del 0,2% (IC 95%: 0,0%-0,8%) y 2,1% (IC 95%: 0,9%-4,8%), mientras que fue del 0,5% (IC 95%: 0,2%-1,2%) y 30,0% (IC 95%: 24,6%-36,1%) para los MDC-inicial, respectivamente.

**Tabla 49.** Análisis por Regiones: Eficacia Diagnóstica de la PET-<sup>18</sup>FDG en la Estadificación Inicial

	Con Enfermedad	Sin Enfermedad	
<b>PET-Inicial Patológica</b>	235	2	237
<b>PET-Inicial Negativa</b>	5	865	870
	240	867	1.107

**Tabla 50.** Análisis por Regiones: Eficacia Diagnóstica de los MDC en la Estadificación Inicial

	Con Enfermedad	Sin Enfermedad	
MDC-Inicial Patológicos	168	4	172
MDC-Inicial Negativos	72	863	935
	240	867	1107

**Tabla 51.** Análisis por Regiones: Resultados de la Eficacia Diagnóstica de la PET-<sup>18</sup>FDG en la Estadificación Inicial

<b>Sensibilidad:</b>	97,9% (IC95%: 95,2% a 99,1%)
<b>Especificidad:</b>	99,8% (IC95%: 99,2% a 99,9%)
<b>Valor Predictivo Positivo:</b>	99,2% (IC95%: 97,0% a 99,8%)
<b>Valor Predictivo Negativo:</b>	99,4% (IC95%: 98,7% a 99,8%)
<b>Exactitud:</b>	99,4% (IC95%: 98,7% a 99,7%)
<b>Proporción de Falsos Positivos:</b>	0,2% (IC95%: 0,0% a 0,8%)
<b>Proporción de Falsos Negativos:</b>	2,1% (IC95%: 0,9% a 4,8%)

**Tabla 52.** Análisis por Regiones: Resultados de la Eficacia Diagnóstica de los MDC en la Estadificación Inicial

<b>Sensibilidad:</b>	70,0% (IC95%: 63,9% a 75,4%)
<b>Especificidad:</b>	99,5% (IC95%: 98,8% a 99,8%)
<b>Valor Predictivo Positivo:</b>	97,7% (IC95%: 94,2% a 99,1%)
<b>Valor Predictivo Negativo:</b>	92,3% (IC95%: 90,4% a 93,8%)
<b>Exactitud:</b>	93,1% (IC95%: 91,5% a 94,5%)
<b>Proporción de Falsos Positivos:</b>	0,5% (IC95%: 0,2% a 1,2%)
<b>Proporción de Falsos Negativos:</b>	30,0% (IC95%: 24,6% a 36,1%)

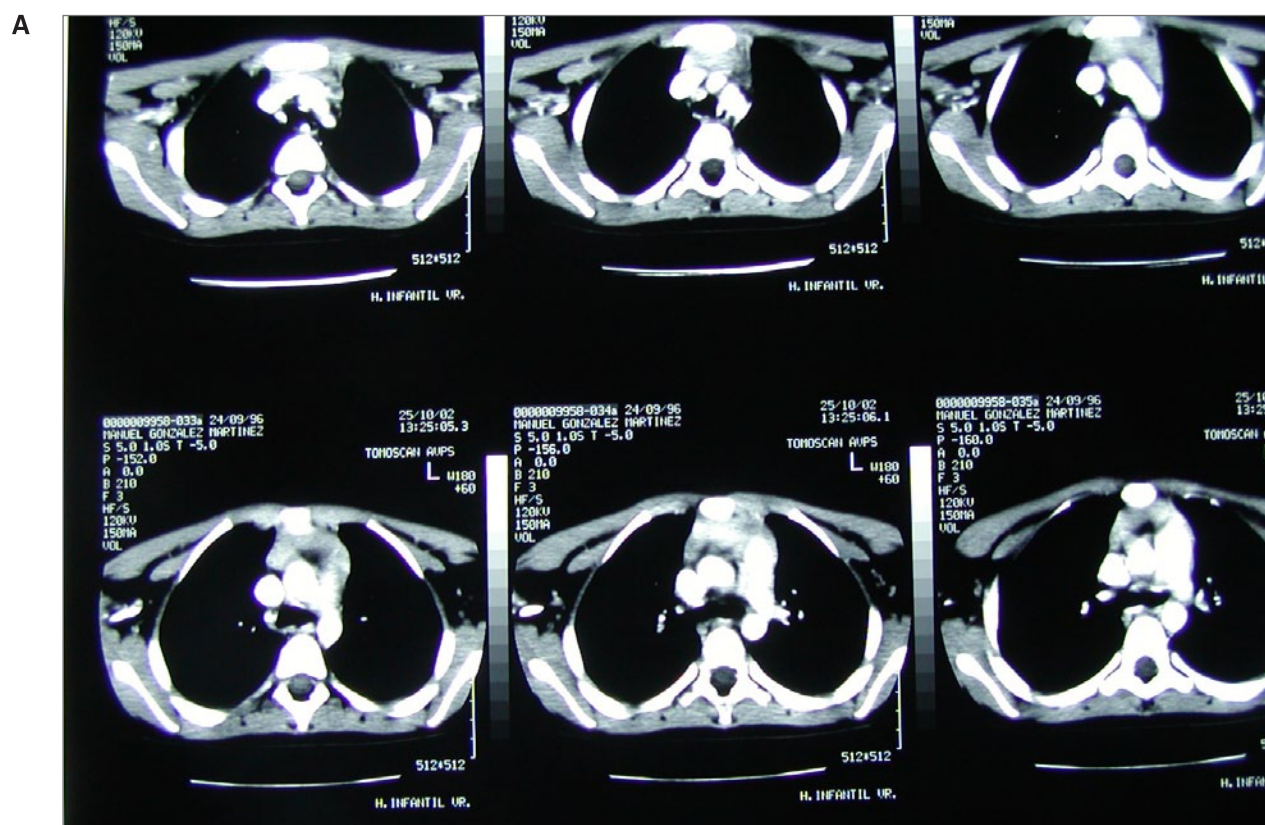
MDC-inicial: métodos diagnósticos convencionales en la estadificación inicial; VP: verdadero positivo; VN: verdadero negativo; FP: falso positivo; FN: falso negativo; S: sensibilidad; E: especificidad; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo; Ex: exactitud; IC: intervalo de confianza.

En la Tabla 53 y Tabla 54 describimos la distribución por paciente y localización de los FP y FN tanto de la PET-inicial como de los MDC-inicial:

Tabla 53. Falsos Positivos en la PET-Inicial y los MDC-Iniciales

	Nº Pacientes	Nº Regiones	Localización
PET-inicial			
	1 paciente	2	-Bazo -Pulmón
Total	1 Pacientes	2 Regiones	
MDC-inicial			
	1 paciente	1	-Linfática cervical izquierdo
	1 paciente	1	-Timo
	1 paciente	1	-Timo
	1 paciente	1	-Bazo
Total	4 Pacientes	4 Regiones	

Presentamos el caso de un paciente, en el que los MDC-inicial detectaron una lesión más que la PET-inicial, situada en mediastino anterior (timo), siendo un FP (Figura 103).



**Figura 103.** Paciente varón de 6 años diagnosticado de enfermedad de Hodgkin esclerosis nodular con afectación linfática cervical derecha. **A:** Los cortes transaxiales de la TC de tórax muestra una bolsa timo-pericárdica ocupada por una estructura de baja densidad que aunque puede corresponder con el timo, presenta un tamaño superior al que le corresponde a la edad del paciente. **B:** La imagen volumétrica de la PET-<sup>18</sup>FDG muestra la extensa afectación linfática cervical derecha (SUV máximo: 3), sin lesiones focales en el mediastino, con un estadio metabólico I bulky. El estadio clínico final fue estadio IA bulky grupo pronóstico 2.



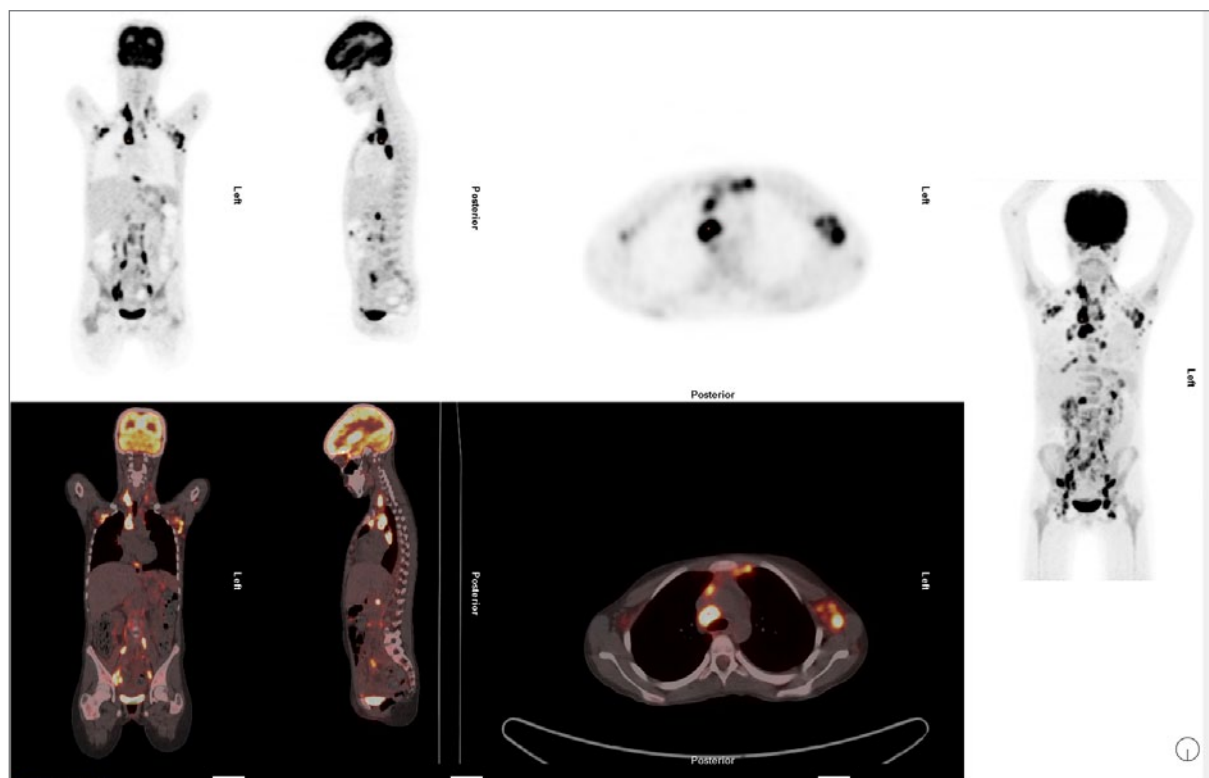
Tabla 54. Falsos Negativos en la PET-Inicial y los MDC-Iniciales

	Paciente	Nº Regiones	Localización
PET-inicial	1 paciente	1	-Linfática supra/infraclavicular derecho.
	1 paciente	1	-Linfática supra/infraclavicular izquierdo.
	1 paciente	1	-Linfática axilar derecho
	1 paciente	1	-Linfática retroperitoneo
	1 paciente	1	-Hueso/médula ósea
TOTAL	5 pacientes	5 regiones	

	Paciente	Nº Regiones	Localización
MDC-inicial	1 paciente	1	-Linfática abdominal (hilio esplénico)
	1 paciente	6	-Linfática supra/infraclavicular derecho. -Linfática en hilios pulmonar -Linfática paratraqueal -Linfática infradiafragmática abdomen -Linfática infradiafragmática retroperitoneal -Linfática pélvica derecha
	1 paciente	1	-Linfática Supra/infraclavicular derecha.
	1 paciente	3	-Linfática cervical derecha -Linfática supra/infraclavicular derecha -Linfática mediastino anterior
	1 paciente	1	-Bazo
	1 paciente	4	-Linfática cervical derecha -Linfática axilar izquierda -Linfática paratraqueal -Timo
	1 paciente	1	-Hueso/médula ósea
	1 paciente	1	-Linfática supra/infraclavicular izquierda
	1 paciente	4	-Linfática supra/infraclavicular derecha -Linfática supra/infraclavicular -Pleura/pulmón -Intestino
	1 paciente	2	-Linfática en hilios pulmonares -Timo
	1 paciente	1	-Gástrico
	1 paciente	2	-Linfática supra/infraclavicular derecha -Linfática paratraqueal derecha
	1 paciente	4	-Linfática paratraqueal -Linfática abdomen -Linfática pélvica derecha -Linfática pélvica izquierda

	Paciente	Nº Regiones	Localización
<b>MDC-inicial</b>	1 paciente	3	-Linfática supra/infraclavicular derecha -Linfática paratraqueal -Linfática en hilios pulmonares
	1 paciente	8	-Linfática cervical derecha -Linfática axilar derecha -Linfática axilar izquierda -Pulmón/pleura -Hueso/médula ósea -Renal -Intestino -Tejidos blandos
	1 paciente	3	-Hueso/médula ósea -Hígado -Glándula tiroidea
	1 paciente	3	-Linfática en hilios pulmonares -Linfática abdomen (hilio hepático) -Bazo
	1 paciente (Figura 104)	15	Todos los MDC-inicial son negativos para linfoma en: -Linfática cervical derecha -Linfática cervical izquierda -Linfática supra/infraclavicular derecha -Linfática supra/infraclavicular izquierda -Linfática axilar/retropectoral derecha -Linfática axilar/retropectoral izquierda -Linfática mediastino -Linfática paratraqueales -Linfática en hilios pulmonares -Linfática abdomen -Linfática retroperitoneo -Linfática pélvica derecha -Linfática pélvica izquierda -Linfática inguino-femoral derecha -Linfática inguino-femoral izquierda
	1 paciente	3	-Linfática supra/infraclavicular derecha -Linfática supra/infraclavicular izquierda -Bazo
	1 paciente	2	-Linfática supra/infraclavicular supra / infraclavicular izquierda -Linfática retroperitoneal
	1 paciente	4	-Linfática mediastino (subcarinal) -Linfática hilio pulmón derecho -Linfática abdomen (hilio esplénico) -Bazo
<b>TOTAL</b>	21 Pacientes	72 Regiones	



**Figura 104.** Niña de 12 años en estudio por dolor abdominal difuso de 6 meses de duración que presenta reactantes de fase aguda elevados en la analítica. Ecografía abdominal: normal. Ante sospecha de enfermedad de Crohn se realiza gammagrafía con  $^{99}\text{mTc}$ -hexametilpropilnamina oxima (HMPAO)-leucocitos sin hallazgos patológicos significativos. Endoscopia oral con biopsia: negativa. La paciente además refiere dolor lumbar que se asocia a leve cojera, dolor e impotencia funcional de cadera derecha. Ecografía abdominal y caderas: Signos de derrame articular en cadera derecha sin aspecto purulento. Aumento de tamaño y vascularización en riñón derecho a descartar tumoración. TC abdomen: compatible con pielonefritis aguda derecha con afectación inflamatoria del psoas ipsilateral, sin absceso. RMN abdomen: ligero aumento de tamaño del músculo psoas e iliaco derecho con realce de contraste y de aspecto inflamatorio flemonoso, sin abscesificación. Gammagrafía renal  $^{99}\text{mTc}$ -ácido dimercaptosuccínico (DMSA): Discreta disminución del riñón derecho con respecto al izquierdo, sin otros hallazgos significativo (test captación del 44% y 54%, respectivamente derecho e izquierdo). RMN columna lumbo-sacra: discreto aumento de volumen del psoas e iliaco derecho, sin colecciones en su interior. GG ósea  $^{99}\text{mTc}$ -hidroxi-metilen difosfonatos (HDP): sin hallazgos patológicos significativos en estructuras osteo-articulares. La paciente comienza con fiebre y a la exploración no se palpan megalias ni masas, pero sí adenopatías, una inguinal izquierda, otra laterocervical-supraclavicular y axilar izquierda, todas dolorosas a la palpación. Biopsia ganglionar (supraclavicular): Linfoma no Hodgkin anaplásico de células T estadio III y grupo pronóstico 3. PET- $^{18}\text{F}$ FDG/TAC de estadificación inicial: Extensa afectación linfática supra e infra diafragmática de alta tasa de proliferación celular (SUV máximo: 12), con estadio metabólico III.

## 11.1.1.2. Análisis por Paciente

En la Tabla 55 se muestra la localización de la afectación linfática en los pacientes con PET-inicial:

**Tabla 55.** Afectación Nodal en los Pacientes con PET-Inicial (N: 40)

-Afectación supradiaphragmática	19 pacientes
-Afectación infradiaphragmática	2 pacientes
-Supra e infradiaphragmática	19 pacientes
*1 paciente con afectación extranodal única exclusiva (Esfenoides)	1 paciente

El timo fue patológico en 10 pacientes. En 8 casos eran positivos tanto el PET-inicial como los MDC-inicial y en 2 casos solamente la PET-inicial fue patológica. Los MDC-inicial tuvieron 2 FP en este órgano.

La afectación esplénica apareció en 8 pacientes con EH, 3 de los cuales no tenían afectación extranodal. Todos los casos fueron detectados por la PET-inicial, mientras que en 4 de los 8 los MDC-inicial fueron negativos. Tanto la PET-inicial como los MDC-inicial tuvieron cada una 1 FP por separado.

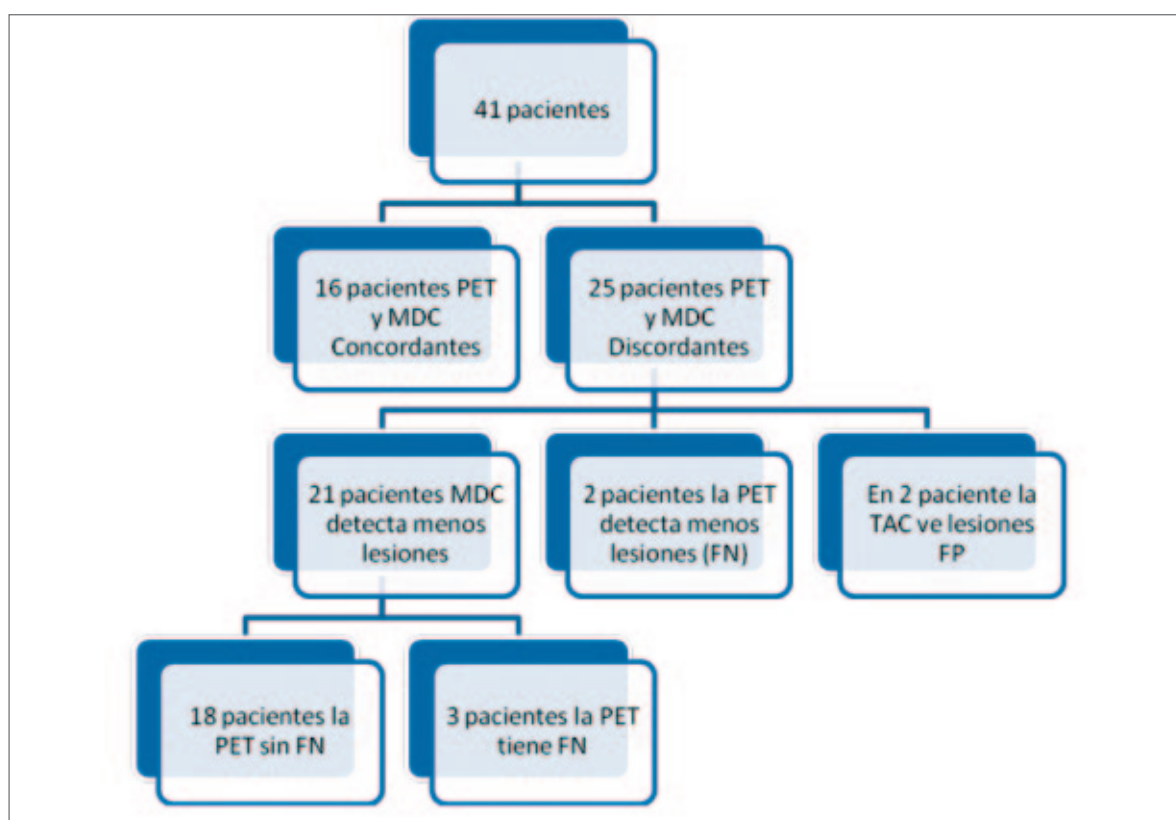
La afectación extranodal se diagnosticó en 15 pacientes. En 6 de ellos sólo estaba afectado un órgano extranodal. En 5 estaban afectadas dos áreas extranodales. En 1 caso tres áreas extranodales, en otro paciente cuatro regiones extranodales y en 2 pacientes cinco áreas estaban afectadas. El parénquima pulmonar se afectó en 10 pacientes, el hueso/MO en 6, el parénquima hepático en 4, el parénquima renal en otros 4, la cámara gástrica en 3, las asas intestinales en 3 pacientes, el páncreas en 1 paciente, la glándula tiroidea en 1 paciente y los tejidos blandos en otro.

**Tabla 56. Afectación Extranodal en los Pacientes con PET-Inicial (N: 15)**

Paciente	Nº Regiones	Localizaciones
1 paciente	1	-Pulmón
1 paciente	1	-Pulmón
1 paciente	1	-Pulmón
1 paciente	1	-Riñones
1 paciente	1	-Hígado
1 paciente	1	-Hueso / MO
1 paciente	2	-Pulmón -Hueso / MO
1 paciente	2	-Pulmón -Hueso / MO
1 paciente	2	-Cámara gástrica -Riñón
1 paciente	2	-Pulmón -Riñón
1 paciente	2	-Pulmón -Hueso /MO
1 paciente	3	-Cámara gástrica -Hígado -Intestino
1 paciente	4	-Pulmón -Hígado -Cámara gástrica -Intestino
1 paciente	5	-Pulmón -Hueso / MO -Riñón -Intestino -Tejidos blandos
1 paciente	5	-Pulmón -Hueso / MO -Hígado -Páncreas -Glándula Tiroidea

MO: médula ósea.

Los hallazgos en las 41 exploraciones PET-inicial eran concordantes en 16 casos con el resto de los MDC-inicial (39,02%), mientras que en los otros 25 la PET-inicial y los MDC-inicial eran discordantes. En 21 de esos 25 casos discordantes la PET-inicial detectó más lesiones, siendo todos los hallazgos VP en 18 pacientes, mientras que en los otros 3 pacientes se detectaron lesiones linfomatosas que solamente eran positivas en una de las modalidades diagnósticas y negativas en la otra (Tabla 57). En 2 de los 25 casos discordantes la PET-inicial tuvo FN (en región linfática axilar derecha en un paciente y en retroperitoneo en otro), mientras que en los otros dos casos discordantes fue la TC la que mostró FP (una lesión en timo y otra cervical izquierda) (Figura 105).



**Figura 105.** Diagrama que muestra la concordancia entre la eficacia diagnóstica de los MDC y la PET-<sup>18</sup>FDG en la estadificación inicial de los niños con linfoma.

**Tabla 57.** Localización de los Hallazgos en los 3 Pacientes con Discordancias tanto en la PET-Inicial como en los MDC-Iniciales

FN en PET-Inicial	Nº Pacientes	FN en MDC-Inicial
-Supra/infraclavicular izquierdo	1	-Supra/infraclavicular derecho, hilio pulmonar, paratraqueal, linfática infradiafragmática (abdomen y retroperitoneo y pélvica derecha).
-Supra/Infraclavicular derecho	1	-Bazo.
-Médula ósea	1	-Afectación linfática supra/infraclavicular izquierdo y retroperitoneo.

11.1.2. Impacto Clínico de la PET-<sup>18</sup>FDG de Estadificación Inicial

Comparando el estadio obtenido con la PET-inicial y el del conjunto de los MDC-inicial separadamente con el estadio clínico final de la estadificación inicial de los 41 pacientes, la PET-inicial estadificó correctamente al 95,12% de los pacientes (39/41 pacientes), y sólo mostró una sobre-estadificación incorrecta en un paciente y una infra-estadificación incorrecta en otro. Por su parte los MDC-inicial estadificaron correctamente al 73,17% (30/41) de los pacientes, sobre-estadificando e infra-estadificando incorrectamente a 2 y 9 pacientes, respectivamente (Tabla 58).

**Tabla 58.** Concordancia entre los estadios de la PET-inicial y los MDC-inicial con el Estadio Clínico Final

	Estadificación Correcta	Aumenta Estadio	Disminuye Estadio	Sobre-estadificación Incorrecta	Infra-estadificación Incorrecta
PET-inicial	39	9	2	1	1
MDC-inicial	30	1	1	2	9

Presentamos un caso en el que la PET-inicial aumentó el estadio ya que fue la única técnica que detectó afectación esplénica en un paciente con EH que sólo presentaba afectación linfática cervical en los MDC (Figura 106).

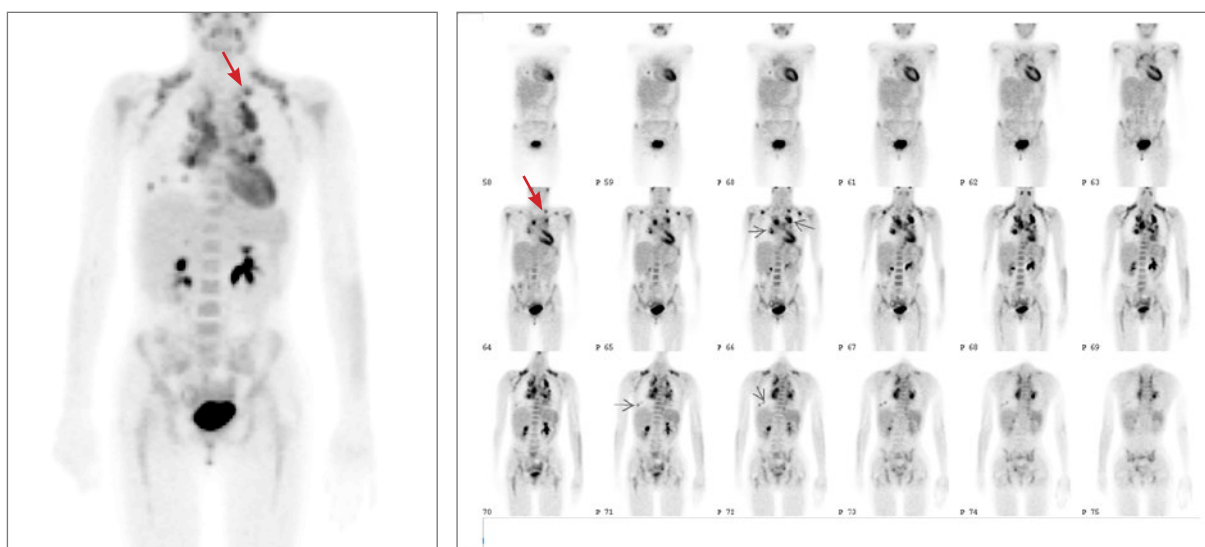


**Figura 106.** Paciente varón de 12 años diagnosticado de enfermedad de Hodgkin celularidad mixta, con afectación linfática cervical izquierda por TC. La imagen volumétrica de la PET-<sup>18</sup>FDG de estadificación inicial muestra afectación linfática cervical (SUV máximo: 14,5) y además afectación esplénica (SUV máximo: 4,2), mostrando un estadio metabólico IIIS. El estadio clínico final fue IIIS con grupo pronóstico 3.



Así en 11 de 41 pacientes (26,82%) la PET-inicial modificó el estadio, aumentándolo en 9 y disminuyendo en 2 pacientes. Destacamos un paciente en el que los MDC eran sugestivos de un proceso inflamatorio intestinal y la PET-inicial ayudó al diagnóstico del LNH anaplásico T estadio III.

En 4 pacientes la PET-inicial detectó lesiones periféricas que dieron el diagnóstico definitivo evitando pruebas diagnósticas agresivas. En los tres primeros pacientes que presentaban una masa mediastínica sospechosa de linfoma, la PET-inicial detectó una adenopatía periférica supraclavicular izquierda que permitió la biopsia diagnóstica de la enfermedad, siendo los dos primeros EH EN en estadios IVB y IVBX y el tercer paciente un LNH linfoblástico T estadio IV, evitando en ambas pacientes la mediastinoscopia (Figura 107). El cuarto paciente tenía una TC con sospecha de enfermedad de Castleman, que se había confirmado con una biopsia de ganglio linfático cervical. La PET-inicial evidenció una alta captación patológica gástrica (SUV máximo: 13), renal y en abdomen, confirmándose posteriormente mediante biopsia gástrica que se trataba realmente de un LNH B tipo Burkitt estadio III (Figura 108). En este último paciente la PET-inicial aumentó el estadio y también se modificó el manejo terapéutico.



**Figura 107.** Paciente niña de 13 años con sospecha de linfoma con afectación linfática mediastínica y pulmonar en los MDC, en la que la PET-<sup>18</sup>FDG de estadificación inicial detectó afectación linfática supraclavicular izquierda («flecha roja»), que permitió establecer el diagnóstico de enfermedad de Hodgkin esclerosis nodular evitando la mediastinoscopia.

En los 11 pacientes en los que la PET-inicial modificó el estadio, su resultado indujo la modificación del tratamiento en 7 casos: en 4 pacientes el cambio fue intermodalidad y en 3 intramodalidad. En uno de ellos además también había evitado una prueba diagnóstica agresiva (Tabla 59):

Tabla 59. Descripción del Impacto Clínico de la PET-Inicial

Paciente	Tipo de Impacto						
	Permite diagnóstico	Evita Dx. Agresivo	Modifica Estadío		Modifica Tto		
			Aumenta	Disminuye	Intermodalidad	Intramodalidad	Tipo Cambio Tto
-EH EN IVB	Sí	Sí Medias-tinoscopia	No	No	No	No	No
-EH EN IVBX	Sí	Sí Medias-tinoscopia	No	No	No	No	No
-LNH Linfoblástico T IV	Sí	Sí Medias-tinoscopia	No	No	No	No	No
-EH EN	No	No	Sí del estadio IIAS al IIIAS	No	Sí	No	Evita RT
-EH CM	No	No	Sí del IIA al IIIAS	No	Sí	No	Instaura RT
-LNH Burkitt III <sup>1</sup>	Sí	Sí	Sí III	No	Sí	No	-Modifica de tto Castleman al tto LNH Burkitt III*
-LNH DCG B	No	No	Sí del esta-dio II al III.	No	No	No	No
-LNH Burkitt	No	No	Sí del es-tadio I al estadio IV	No	No	No	No
-EH EN	No	No	Sí IIB a IIIBS Pasa Grupo 2 al 3	No	No	Sí	Aumenta 2 ciclos QT COOP
-LNH ACGT <sup>2</sup>	Sí	No	Sí estadio III	No	Sí	No	-Modifica de tto antiinflamatorio (sospecha de pro-ceso inflamatorio intestinal) a QT
-EH EN	No	No	Sí del esta-dio IIIAX al IIIASX.	No	No	Sí	Aumenta 2 ciclos QT
-EH CM	No	No	Sí del es-tadio IIAX al estadio IIIASX	No	No	Sí	Aumenta 2 ciclos QT
-EH PL	No	No	No	Sí del estadio IIA al IA	No	No	No
-EH EN	No	No	No	Sí del es-tadio IIAX al IAX	No	No	No

Dx: diagnóstico; QT: quimioterapia; Tto: tratamiento.

<sup>1</sup> La TC describe: adenopatías cervicales izquierdas y alteraciones benignas musculatura y renales compatible con enfermedad de Castleman. No detecta alteraciones en la cámara gástrica detectada en la PET-inicial que permitió el diagnóstico de LNH tipo Burkitt gástrico.

<sup>2</sup> Todos los MDC-inicial son negativos para linfoma, y sugestivos de proceso inflamatorio intestinal.

En conjunto la PET-inicial tuvo impacto clínico global en la estadificación inicial en 14 de los 41 pacientes (34,4%), correspondiendo 9 a EH (64,29%) y 5 a LNH (35,71%) (Tabla 60).

**Tabla 60.** Modificación de la Estrategia Diagnóstico-Terapéutica inducida por la PET-Inicial

3 evita dx. agresivo			
11 modifica estadio:	En 7 modifica tto:		
		4 intermodalidad:	-1 evita RT -1 instaure RT -1 de tto Castleman al tto LNH Burkitt III* -1 de tto antiinflamatorio (sospecha de proceso inflamatorio intestinal) a QT
		3 intramodalidad	-1 añade 2 ciclos QT (COPP). -1 aumenta número ciclos QT -1 aumenta número ciclos
Total: 14			

\*En ese paciente además evitó prueba diagnóstica agresiva dado que la PET-inicial evidenció afectación gástrica y el diagnóstico se hizo mediante gastroscopia.

Tto: tratamiento; QT: quimioterapia; RT: radioterapia.

### ■ Evolución de pacientes con PET-Inicial

De los 41 pacientes pediátricos con PET-inicial 37 consiguieron respuesta completa tras la primera línea de tratamiento, mientras que en 3 persistía enfermedad linfomática falleciendo todos por progresión de la enfermedad. El último paciente falleció por toxicidad precoz a los 2 ciclos de QT. Las características de esos 4 pacientes que fallecieron se muestran en la Tabla 61:

**Tabla 61.** PET-inicial: Características de los Pacientes Fallecidos

Tipo Histológico	Subtipo Histológico	Estadio	Grupo Pronóstico	Evolución	Causa	SG
1 EH	1 EN	IVBX	Grupo 3	Éxito	Progresión	18 m
3 LNH	2 DCG B	1 III	Grupo 2	Éxito	Complicación	21 d
		1 III	Grupo 3	Éxito	Progresión	6 m
	1 LL T	1 II	Grupo 2	Éxito	Progresión	12 m

D: días; m: meses.

En 3 de los 37 pacientes que obtuvieron RC tras la primera línea de la QT recurrió la enfermedad. En la Tabla 62 se describen las características.

**Tabla 62.** Características de los Pacientes que presentaron Recurrencia de la Enfermedad

Tipo Histológico	Subtipo Histológico	Estadio	Grupo Pronóstico	Recurrencia	Exitus (SG)
2 EH	1 EN	IVB	Grupo 3	Tardía (27 m)	No (108 m)
	1 PL	IVASX	Grupo 3	Tardía (66 m)	Sí (76 m)
1 LNH	1 DCG B	III	Grupo 2	Precoz (7 m)	Sí (26 m)

m: meses.

### 11.1.3. Valor Pronóstico de la PET-<sup>18</sup>F DG Inicial

#### 11.1.3.1. Valores del SUV máximo en la PET-<sup>18</sup>F DG Inicial

Todas las exploraciones PET-inicial presentaban captación patológica de la <sup>18</sup>F DG excepto una que fue negativa. Se trataba de una niña de 13 años de edad diagnosticada de EH PLN en estadio IA, de grupo pronóstico 1, en la que la PET-inicial se realizó tras la biopsia/resección del único ganglio linfático linfomatoso.

El promedio del SUV máximo fue de 8,775 (1,9-18,8). El valor inferior del SUV máximo fue de 1,9 y se localizó en la región linfática cervical derecha y el valor más alto del SUV máximo fue de 18,8 y se localizó en la región linfática cervical izquierda (Tabla 63).

**Tabla 63.** PET-Inicial: Valores del SUV Máximo

<b>Promedio SUV máximo:</b>	8,775
<b>Intervalo SUV máximo:</b>	1,9-18,8
<b>SUV máximo inferior:</b>	1,9 (región linfática cervical derecha en tomógrafo PET)
<b>SUV máximo superior:</b>	18,8 (región linfático cervical izquierdo en tomógrafo PET)

#### 11.1.3.2 . SUV máximo: Tomógrafos PET

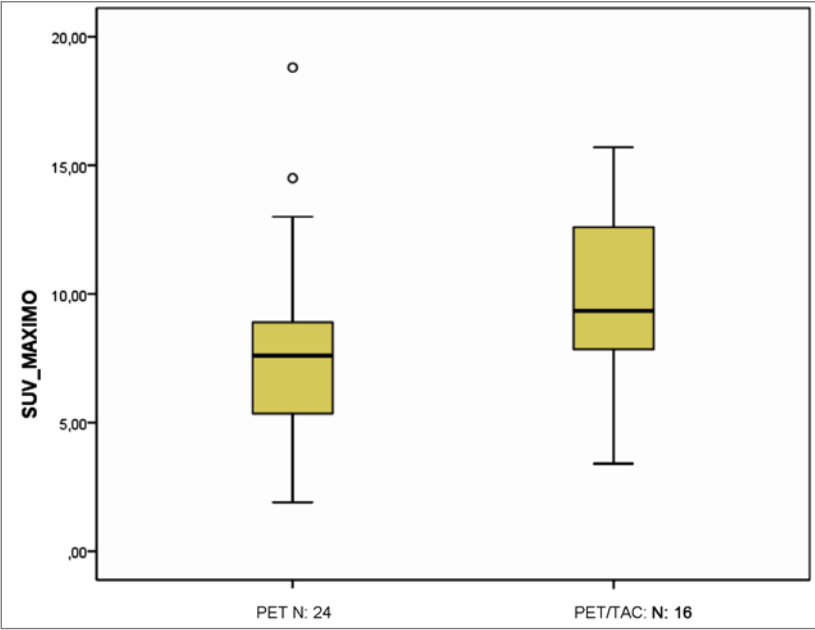
Aunque el promedio del SUV máximo en las exploraciones realizadas con el tomógrafo híbrido PET/TAC fue superior al encontrado en las exploraciones con el tomógrafo PET, en el análisis estadístico no se llegaron a encontrar diferencias significativas ( $p=0,077$ ) (Figura 109) (Tabla 64) (Tabla 65).

**Tabla 64.** Valores del SUV Máximo en función del Tipo de Tomógrafo PET

	TOMOGRAFO PET UNICO	TOMOGRAFO PET/TAC HÍBRIDO
<b>Promedio SUV máximo:</b>	7,89	10,1
<b>Intervalo SUV máximo:</b>	1,9-18,8	3,4-15,7

**Tabla 65.** Distribución de los Valores del SUV Máximo de la PET-Inicial

Tomógrafo PET (N: 24)	Tomógrafo PET/TAC (N: 16)
9,1	7,4
8,5	8,3
6,1	3,4
8	9,1
4,8	15,7
2,6	13,7
14,5	12,1
8,5	8,8
3	7,4
6	14,7
8,7	9,6
7,2	8,5
4,6	12
6,8	13,1
8	6,5
8,2	11,3
13	
3,8	
11,8	
13	
6,6	
1,9	
5,9	
18,8	



**Figura 109.** PET-inicial: Comparación de los valores del SUV máximos según tipo de tomógrafo PET.

11.1.3.3. SUV máximo: Localización

En 34 exploraciones PET-inicial el SUV máximo se localizó en regiones nodales, mientras que en 6 exploraciones PET-inicial se localizó en regiones extranodales. En 31 de los 34 casos en los que la localización fue nodal se localizó en regiones supradiagmáticas, mientras que en sólo 3 fue infradiagmática. La localización exacta de los SUV máximos se muestra en la siguiente (Tabla 66):

**Tabla 66.** Localización del SUV Máximo en la PET-Inicial

34 NODAL / 6 EXTRANODAL		
34 Nodal	31 Supradiagmática:	-1 Anillo Waldeyer -5 Cervical Derecho -3 Cervical Izquierdo -6 Supra/Infraclavicular Izquierdo -12 Mediastino anterior -1 Paratraqueal -2 Timo -1 Hilio pulmonar
	3 Infradiagmática:	-Epigastrio -Inguino-femoral derecho -Retroperitoneal
6 Extranodal	2 Hueso	-Sacro -Esfenoides
	1 Renal	-Renal
	1 Páncreas	-Páncreas
	2 Tracto digestivo	-Gástrico -Gástrico/Intestino

En las 34 exploraciones PET-inicial en las que el SUV máximo se situaba en una región linfática nodal, el promedio del SUV máximo fue del 8,75 (1,9-18,8). La localización exacta fue la siguiente (Tabla 67):

**Tabla 67.** Valores y Localización del SUV Máximo en Regiones Nodales

Localización	SUV máximo
Mediastino anterior	9,1
Supra/infraclavicular izquierdo	8,5
Mediastino anterior	8
Supra/infraclavicular izquierdo	4,8
Supra/infraclavicular izquierdo	2,6
Cervical izquierdo	14,5
Mediastino anterior	8,5
Cervical derecho	3
Supra/infraclavicular izquierdo	6
Mediastino anterior	8,7
Supra/infraclavicular izquierdo	7,2
Hilio pulmonar	4,6
Mediastino anterior	6,8
Supra/infraclavicular izquierdo	8,2
Mediastino anterior	3,8
Mediastino anterior	11,8
Mediastino anterior	13
Epigastrio	6,6
Cervical derecho	1,9
Mediastino anterior	7,4
Cervical izquierdo	18,8
Mediastino anterior	8,3
Timo	3,4
Anillo Waldeyer	15,7
Inguino-femoral derecho	13,7
Retroperitoneal	12,1
Mediastino anterior	8,8
Cervical derecho	7,4
Paratraqueal derecha baja	14,7
Mediastino anterior	9,6
Cervical derecho	8,5
Timo	12
Cervical izquierdo	13,1
Cervical derecho	6,5
	8,752941



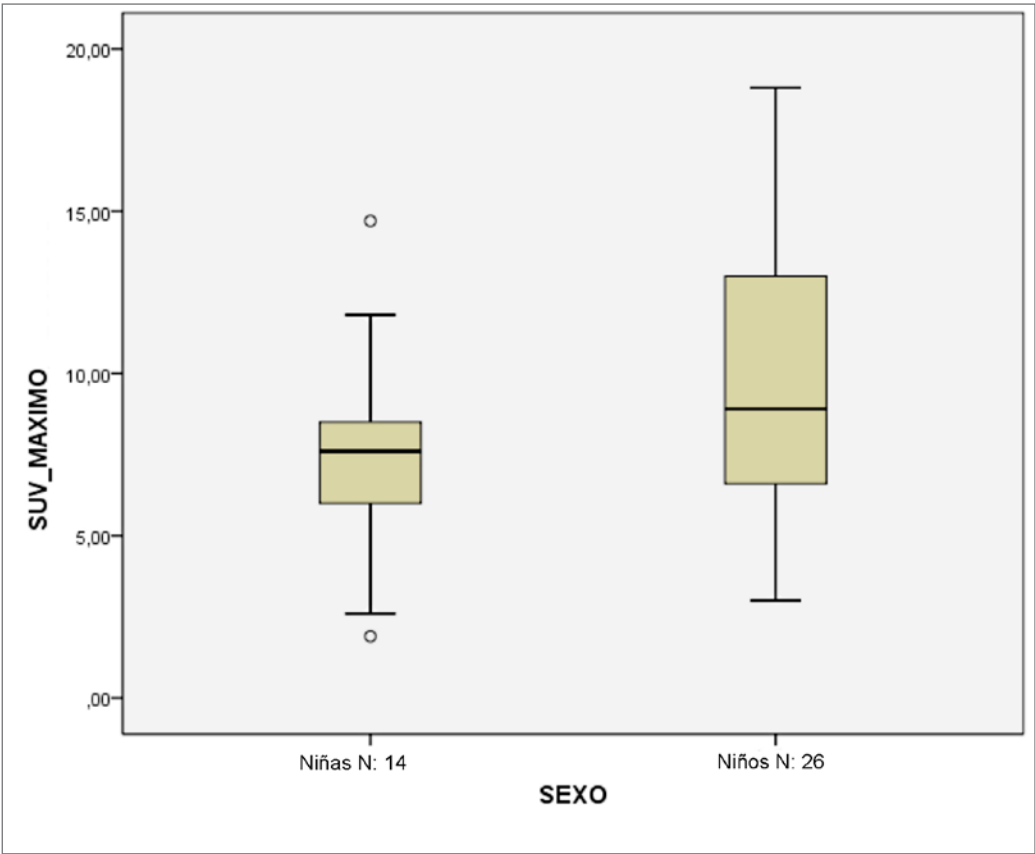
Solamente en 6 de los 15 pacientes con afectación extranodal (40%) el SUV máximo se situaba en una región extranodal. El promedio en el SUV máximo de estos 6 pacientes fue de 8,9 (5,9-13) y su localización exacta se describe en la Tabla 68:

**Tabla 68.** Valores y Localización del SUV Máximo en Regiones Extranodales

Localización	SUV máximo
Sacro	6,1
Gástrico	8
Renales	13
Esfenoidal	5,9
Páncreas	9,1
Intestino/Gástrico	11,3
	8,9

11.1.3.4. SUV máximo: Sexo

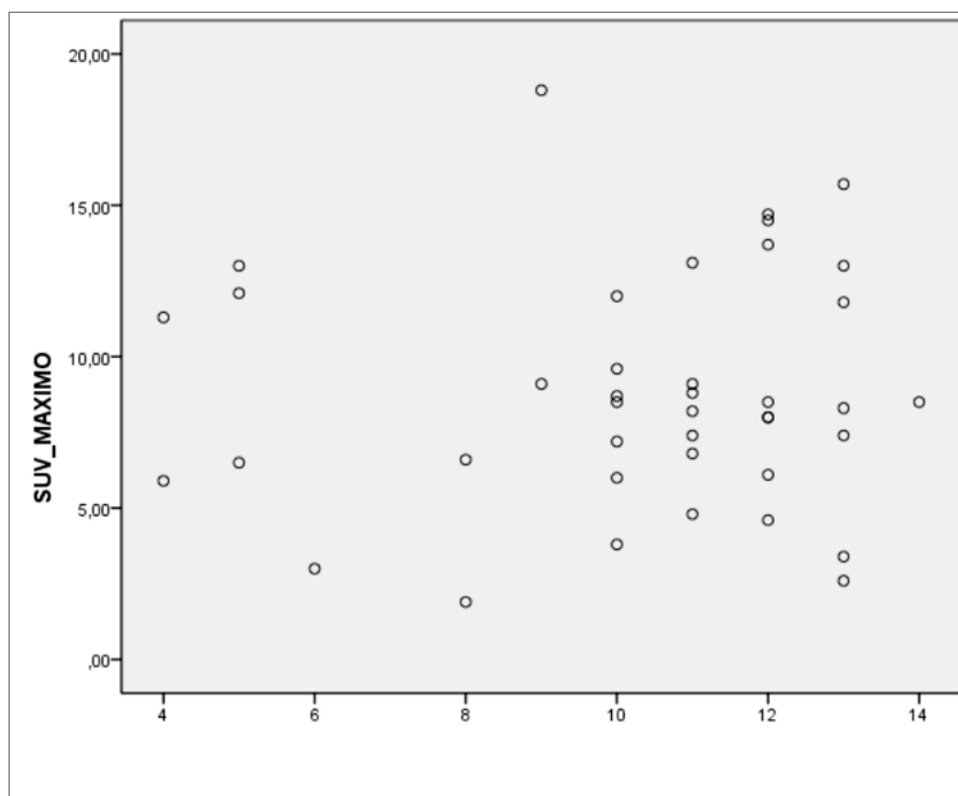
Se analizó si existía diferencia entre los valores del SUV máximos entre ambos sexos, no encontrando diferencias significativas ( $p= 0,101$ ) (Figura 110).



**Figura 110.** PET-inicial: Comparación de los valores del SUV máximos según sexo.

## 11.1.3.5. SUV máximo: Edad

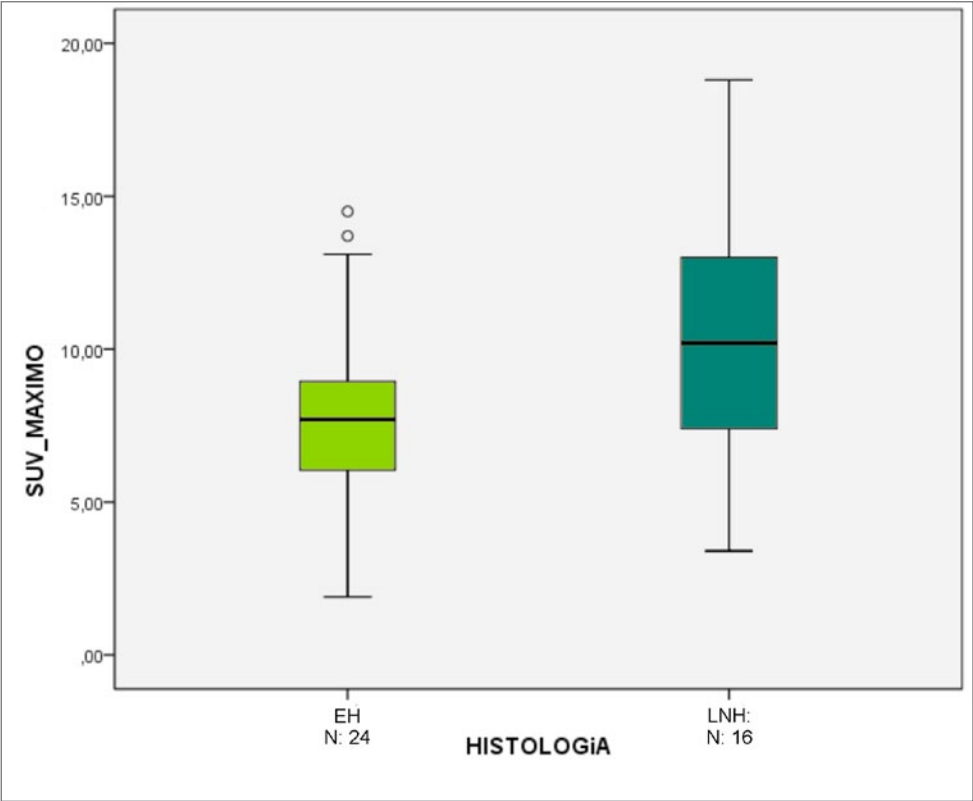
También se analizó si existía correlación entre el SUV máximo y la edad de los pacientes encontrando una correlación positiva muy baja (correlación de Pearson = 0,050) (Figura 111).



**Figura 111.** PET-inicial: Correlación entre los valores del SUV máximo y la edad (años).

## 11.1.3.6. SUV máximo: Histología

Se analizó el SUV máximo con respecto a la histología hallando que en las 24 exploraciones realizadas en la EH, el valor medio del SUV máximo fue de 7,80 (límites: 1,90-14,50), mientras que en las 16 exploraciones de LNH el valor medio de SUV máximo fue de 10,24 (límites: 3,40-18,80). Tras el análisis con el test de t de Student se ha encontrado diferencia significativa entre ambos grupos ( $p < 0,05$ ) (Figura 112) (Tabla 69):



**Figura 112.** PET-inicial: Comparación de los valores del SUV máximo según tipo histológico del linfoma.

**Tabla 69.** Prueba de Muestras Independientes

		Prueba T para la igualdad de medias		
		t	gl	Sig. (bilateral)
SUV Máximo	Se han asumido varianzas iguales	-2,029	38	0,049

A continuación presentamos los valores del SUV máximo según los subtipos histológicos (Tabla 70):

**Tabla 70.** PET-Inicial: Valores del SUV Máximo según Subtipo Histológico

Tipo Histológico	Subtipo Histológico	Valor medio del SUV máximo	Límites del SUV máximo	Rango del SUV máximo
EH N: 24	EN N: 14	7,00	2,60-9,60	7,00
	CM N: 5	8,98	4,80-14,5	9,70
	PL N: 4	7,62	1,90-12,10	10,20
	PLN N: 1	13,70	-	-

Tipo Histológico	Subtipo Histológico	Valor medio del SUV máximo	Límites del SUV máximo	Rango del SUV máximo
<b>LNH</b> N: 16	DCG B N: 5	9,40	5,90-13,00	7,10
	LB N: 6	12,45	6,80-18,80	12,00
	LACG B N: 1	8,20	-	-
	LACG T N: 1	14,70	-	-
	LL T N: 3	6,40	3,40-12,00	8,60

Los tipos histológicos se distribuían en la misma proporción en función del umbral del valor del SUV máximo de 4 (Tabla 71).

**Tabla 71.** PET-Inicial: Distribución por Tipo Histológico en función del Umbral del Valor del SUV Máximo de 4

Tipo Histológico	% Pacientes con Valor medio SUV max $\leq 4$	% Pacientes con Valor medio SUV max $> 4$
<b>EH</b> N: 24	12,5% (3/24)	87,5% (21/24)
<b>LNH</b> N: 16	12,5% (2/16)	87,5% (14/16)

Los casos con un SUV máximo  $\leq 4$  se correspondían con los subtipos histológico de EH EN, EH PL y en el LLT (Tabla 72).

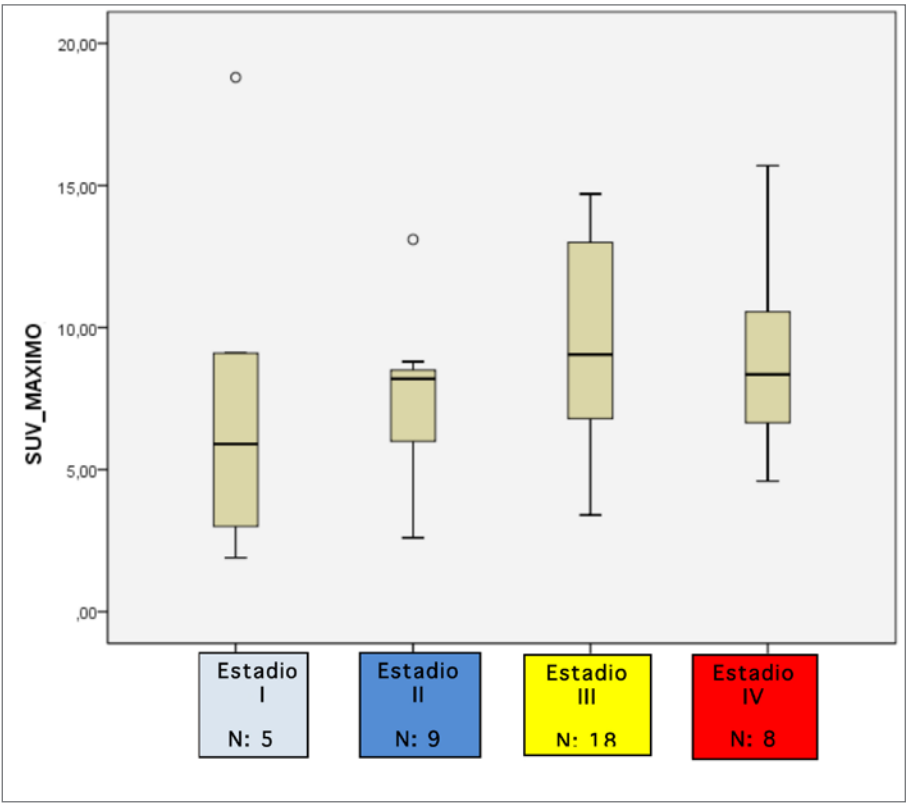
**Tabla 72.** PET-Inicial: Distribución por Subtipos Histológicos en función del Umbral del Valor del SUV Máximo de 4

Tipo Histológico	Subtipo Histológico	% Pacientes con Valor medio SUV max $\leq 4$	% Pacientes con Valor medio SUV max $> 4$
<b>EH</b> N: 24	EN N: 14	14,3% (2/14)	85,7% (12/14)
	CM N: 5	0% (0/5)	100% (5/5)
	PL N: 4	25% (1/4)	75% (3/4)
	PLN N: 1	0% (0/1)	100% (1/1)

Tipo Histológico	Subtipo Histológico	% Pacientes con Valor medio SUV max ≤4	% Pacientes con Valor medio SUV max >4
LNH N: 16	DCG B N: 5	0% (0/5)	100% (5/5)
	LB N: 6	0% (0/6)	100% (6/6)
	LACG B N: 1	0% (0/1)	100% (1/1)
	LACG T N: 1	0% (0/1)	100% (1/1)
	LL T N: 3	66,67% (2/3)	3,33% (1/3)

11.1.3.7. SUV máximo: Estadios

Tampoco existen diferencias significativas en el SUV máximo entre los distintos estadios ( $p = 0,456$ ), a pesar de que se observa cierta tendencia a la elevación del SUV en los estadios más altos (Figura 113). En la Tabla 73 se detallan los valores del SUV máximo según estadio.



**Figura 113.** Comparación de los valores del SUV máximos según estadios.

**Tabla 73.** PET-Inicial: Valores del SUV Máximo según Tipo Histológico y Estadío

Tipo Histológico	Estadio	Valor medio del SUV máximo	Límites del SUV máximo	Rango del SUV máximo
<b>EH N: 24</b>	Estadio I N: 3	6,80	1,90-9,10	7,2
	Estadio II N: 7	7,84	2,60-13,10	10,5
	Estadio III N: 9	9,30	4,80-14,50	9,70
	Estadio IV N: 5	6,92	4,60-8,70	4,10
	Estadios I y II: N: 10	6,89	1,90-13,10	11,20
	Estadios III y IV N: 14	8,45	4,60-14,5	9,90
<b>LNH N: 16</b>	Estadio I N: 2	12,35	5,90-18,80	12,90
	Estadio II N: 2	6,00	3,80-8,20	4,40
	Estadio III N: 9	10,03	3,40-14,70	11,30
	Estadio IV N: 3	12,27	9,10-15,70	6,60
	Estadios I y II N: 4	9,17	3,80-18,80	15,00
	Estadios III y IV N: 12	10,59	3,40-15,70	12,30

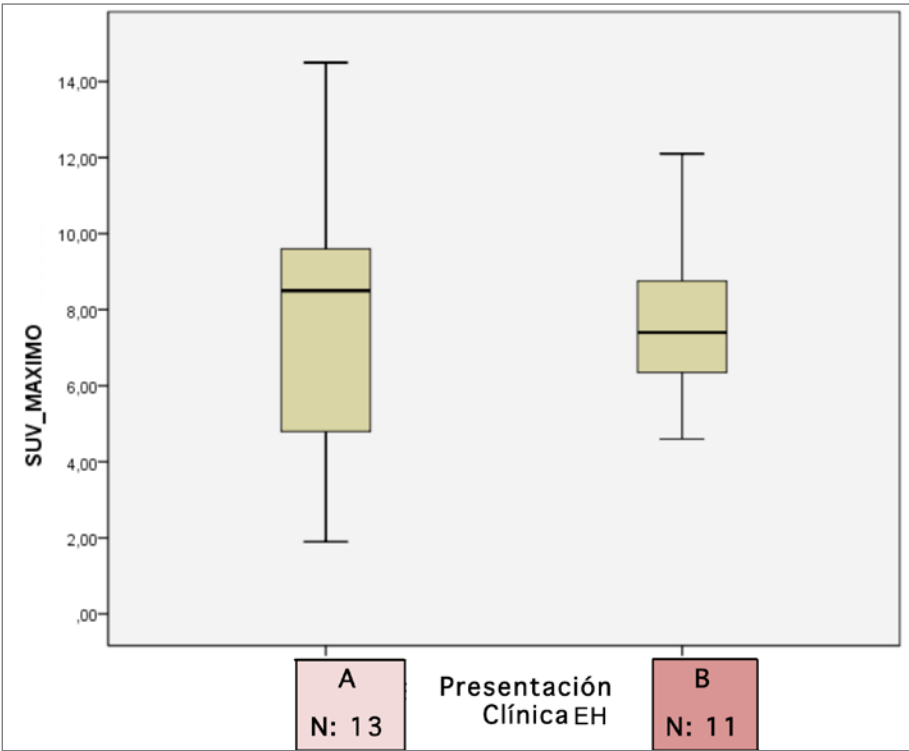
Los casos con un SUV máximo  $\leq 4$  en la PET-inicial se distribuían preferentemente en estadios limitados I, II, especialmente en la EH (Tabla 74).

**Tabla 74.** PET-Inicial: Distribución por Tipo Histológico y Estadio en función del Umbral del Valor del SUV Máximo de 4

Tipo Histológico	Estadios	% Pacientes con Valor medio SUV máximo ≤4	% Pacientes con Valor medio SUV máximo >4
<b>EH</b> N: 24	I-II N: 10	30% (3/10)	70% (7/10)
	III-IV N: 14	0% (0/14)	100% (14/14)
<b>LNH</b> N: 16	I-II N: 4	25% (1/4)	75% (3/4)
	III-IV N: 12	8,33% (1/12)	91,67% (11/12)

11.1.3.8. SUV máximo: Presencia Síntomas B

Tampoco hay diferencias significativas en el SUV máximo entre los pacientes con y sin síntomas B ( $p = 0,819$ ) (Figura 114):



**Figura 114.** PET-ini-  
cial. Enfermedad de  
Hodgkin: Compara-  
ción de los valores  
del SUV máximos  
según presentación  
de síntomas B.

Sin embargo, ninguno de los 11 pacientes con síntomas B presentó un SUV máximo  $\leq 4$  en la PET-inicial (Tabla 75).



**Tabla 75.** PET-inicial: Distribución por presencia de síntomas B en función del Umbral del Valor del SUV Máximo de 4

Síntomas	% Pacientes con Valor medio SUV max ≤4	% Pacientes con Valor medio SUV max >4
<b>SIN SÍNTOMAS B</b> N: 13	23,08% (3/13)	76,92% (10/13)
<b>CON SINTOMAS B</b> N: 11	0% (0/11)	100% (11/11)

## 11.1.3.9. SUV máximo: Grupos Pronósticos

Tampoco se encontraron diferencias significativas en el SUV máximo entre los distintos grupos pronóstico ( $p = 0,981$ ) (Figura 115) (Tabla 76).

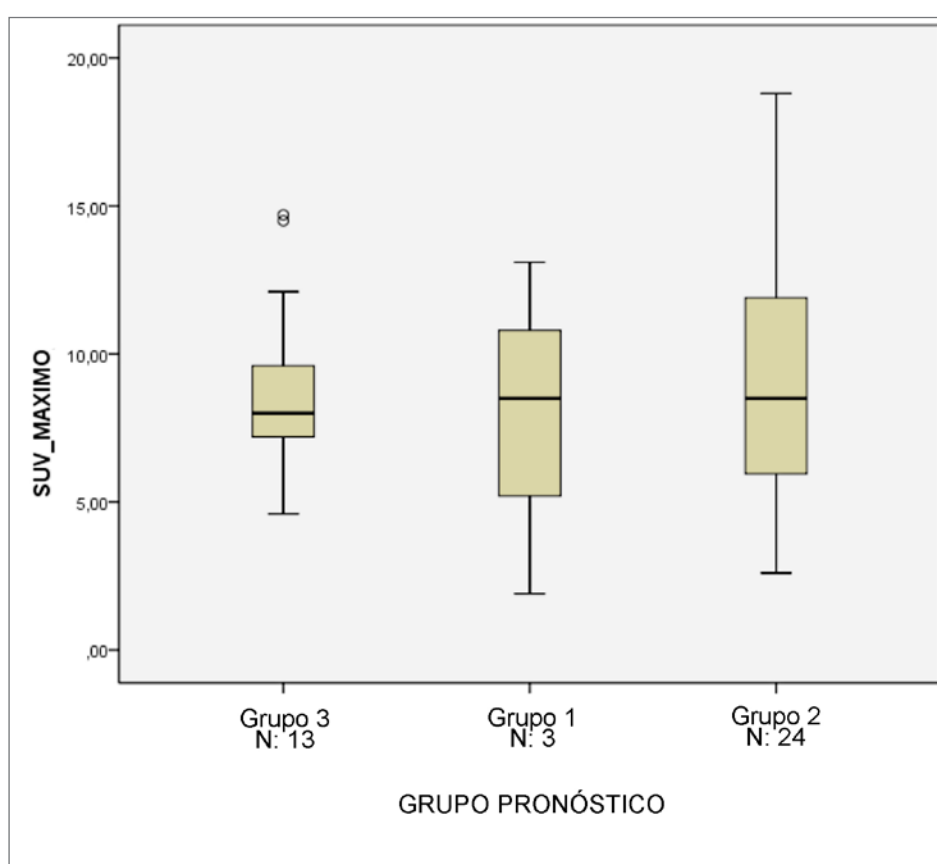
**Figura 115.** PET-inicial: Comparación de los valores del SUV máximos según el grupo pronóstico.

Tabla 76. PET-Inicial: Valores del SUV Máximo según Tipo Histológico y Grupos Pronósticos

Tipo Histológico	Grupo Pronóstico	Valor medio del SUV máximo	Límites del SUV máximo	Rango del SUV máximo
EH N: 24	Grupo 1 N: 3	7,83	1,90-13,10	11,20
	Grupo 2 N: 11	7,17	2,60-13,70	11,10
	Grupo 3 N: 10	8,48	4,60-14,50	9,90
LNH N: 16	Grupo 1 N: 0	-	-	-
	Grupo 2 N: 13	10,22	3,40-18,80	15,40
	Grupo 3 N: 3	10,30	8,00-14,70	6,70

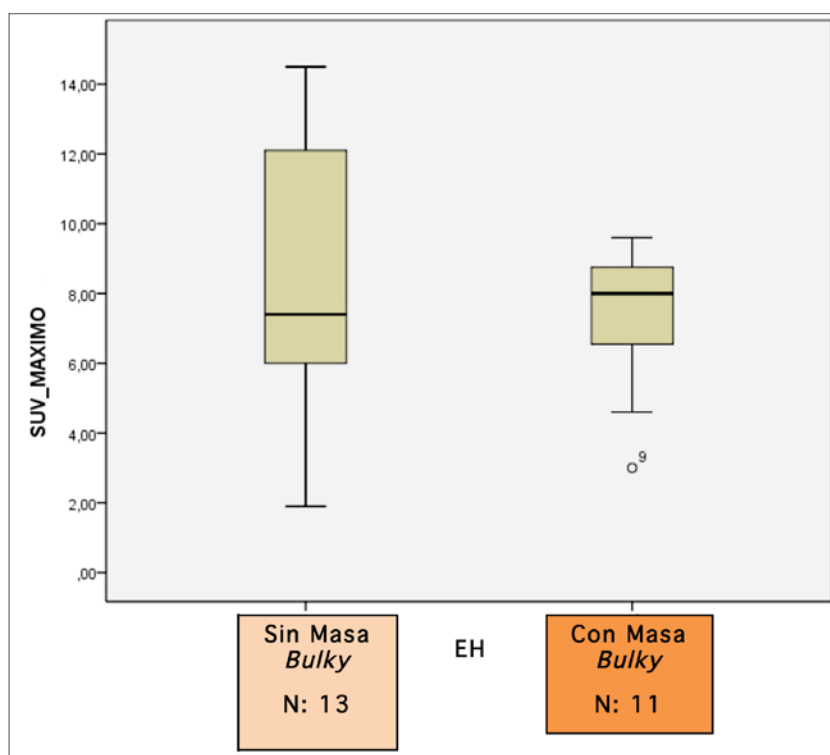
Ninguno de los 13 pacientes de grupo pronóstico 3 (desfavorable) presentó un SUV máximo  $\leq 4$  en la PET-inicial (Tabla 77).

Tabla 77. PET-Inicial: Distribución por Grupos Pronósticos en función del Umbral del Valor del SUV Máximo de 4

Grupos Pronósticos	% Pacientes con Valor medio SUV máximo $\leq 4$	% Pacientes con Valor medio SUV máximo $>4$
Grupo 1 N: 3	33,33% (1/3)	66,67% (2/3)
Grupo 2 N: 24	16,67% (4/24)	83,33% (20/24)
Grupo 3 N: 13	0% (0/13)	100% (13/13)

11.1.3.10. SUV máximo: Masa *Bulky*

Tampoco encontramos diferencias significativas en el SUV máximo entre los pacientes que presentaban masa *Bulky* linfomatosa y los que no ( $p = 0,536$ ) (Figura 116):



**Figura 116.** PET-inicial. Enfermedad de Hodgkin: Comparación de los valores del SUV máximo según presencia de masa bulky.

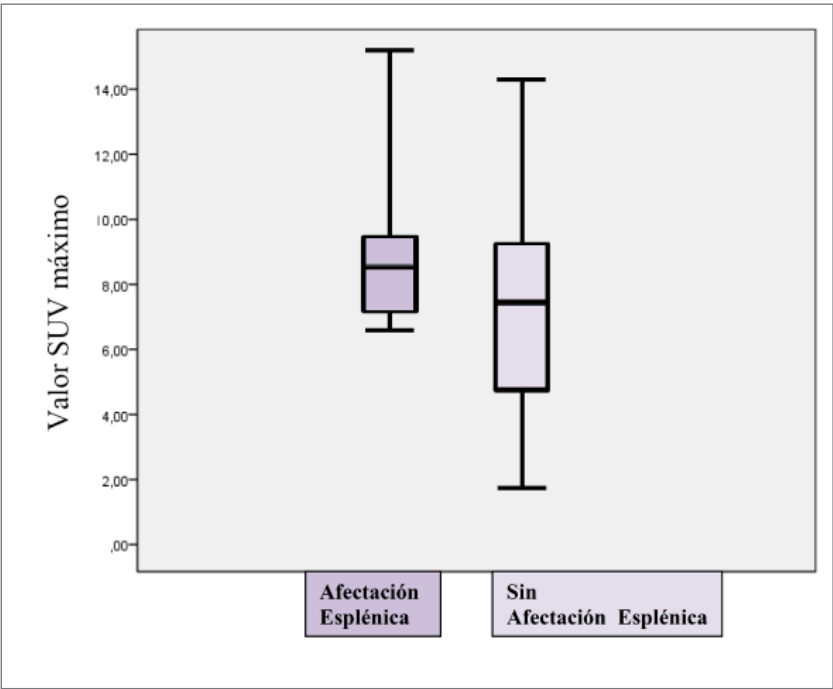
Solamente un caso de los 11 con masa bulky al diagnóstico de la enfermedad presentó un SUV máximo  $\leq 4$  en la PET-inicial (Tabla 78).

**Tabla 78.** PET-Inicial Enfermedad de Hodgkin: Distribución por la presencia de Masa Bulky en función del Umbral del Valor del SUV Máximo de 4

Enfermedad Voluminosa	% Pacientes con Valor medio SUV máximo $\leq 4$	% Pacientes con Valor medio SUV máximo $>4$
<b>No Masa Bulky</b> N: 13	15,38% (2/13)	84,62% (11/13)
<b>Con Masa Bulky</b> N: 11	9,10% (1/11)	90,90% (10/11)

11.1.3.11. SUV máximo: Afectación Esplénica

No se encontraron diferencias significativas entre el SUV máximo del grupo de los pacientes con y sin afectación linfomatosa esplénica (Figura 117).



**Figura 117.** PET-inicial: Comparación de los valores del SUV máximo según afectación linfomatosa esplénica.

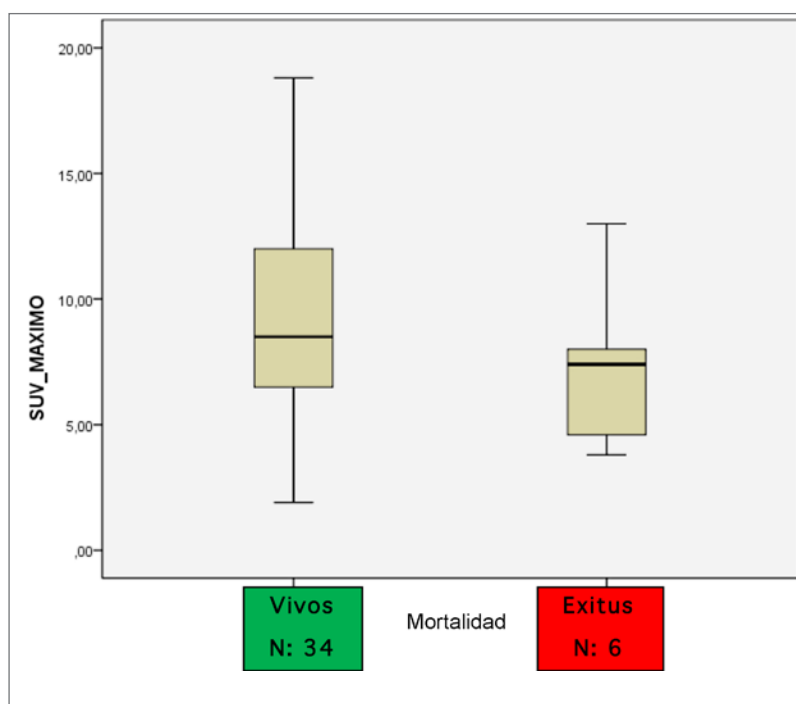
Ninguno de los 8 pacientes con afectación linfomatosa esplénica presentó un SUV máximo  $\leq 4$  en la PET-inicial (Tabla 79):

**Tabla 79.** PET-Inicial: Distribución por la presencia de Afectación Linfomatosa Esplénica en función del Umbral del Valor del SUV Máximo de 4

Afectación Esplénica	% Pacientes con Valor medio SUV máximo $\leq 4$	% Pacientes con Valor medio SUV máximo $>4$
Sin Afectación Esplénica N: 16	18,75% (3/16)	81,25% (13/16)
Con Afectación Esplénica N: 8	0% (0/8)	100% (8/8)

## 11.1.3.12. SUV máximo: Mortalidad

Tampoco encontramos diferencias significativas en el SUV máximo entre los pacientes que fallecieron y los que están vivos ( $p = 0,340$ ) (Figura 118):



**Figura 118.** PET-inicial: Comparación de los valores del SUV máximo en función de la mortalidad.

Si sólo incluimos los casos de éxitus por la enfermedad linfomatosa, excluyendo así el caso de éxitus por complicación, los valores medios y rango del SUV máximo se describen en la Tabla 80:

**Tabla 80.** PET-Inicial: Valores del SUV Máximo en función de la Mortalidad

Mortalidad	Valor medio del SUV máximo	Límites del SUV máximo	Rango del SUV máximo
Vivo N: 34	9,02	1,9-18,8	16,9
Exitus N: 5	6,24	3,8-8,00	4,2

Sólo uno de los 5 pacientes que fallecieron presentó un SUV máximo  $\leq 4$  en la PET-inicial (Tabla 81).

**Tabla 81.** PET-inicial: Distribución por mortalidad en función del Umbral del Valor del SUV Máximo de 4

Mortalidad	% Pacientes con Valor medio SUV máximo $\leq 4$	% Pacientes con Valor medio SUV máximo $> 4$
<b>Vivo</b> N: 34	11,76% (4/34)	88,24% (30/34)
<b>Exitus</b> N: 5	20% (1/5)	80% (4/5)

## 11.1.3.13. SUV máximo: Enfermedad Refractaria o Recurrente

Los valores medios y rango del SUV máximo en función de la recurrencia o enfermedad refractaria se describen en la Tabla 82:

**Tabla 82.** PET-Inicial: Valores de SUV Máximo según Evolución Clínica

EVOLUCIÓN	Valor medio del SUV máximo	Límites del SUV máximo	Rango del SUV máximo
<b>Recurrencia /Enfermedad Refractaria</b> N: 7	7,18	3,80-8,00	4,20
<b>No Recurrencia</b> N: 33	9,11	1,90-18,80	16,9

Sólo uno de los 7 pacientes que presentó recurrencia o enfermedad refractaria presentó un SUV máximo  $\leq 4$  en la PET-inicial (Tabla 83).

**Tabla 83.** PET-Inicial: Distribución por la Evolución Clínica en función del Umbral del Valor del SUV Máximo de 4

Evolución	% Pacientes con Valor medio SUV máximo $\leq 4$	% Pacientes con Valor medio SUV máximo $> 4$
<b>No Recurrencia</b> N: 33	12,12% (4/33)	87,88% (29/33)
<b>Recurrencia/Enfermedad Refractaria</b> N: 7	14,29% (1/7)	85,71% (6/7)

Los valores medios y rango del SUV máximo en función de la respuesta a la primera línea de tratamiento quimioterápico se describen en la Tabla 84:

**Tabla 84.** PET-Inicial: Valores de SUV Máximo en función de la Respuesta a la Primera Línea de Tratamiento Quimioterápico

EVOLUCIÓN	Valor medio del SUV máximo	Límites del SUV máximo	Rango del SUV máximo
<b>Enfermedad Refractaria N: 3</b>	7,35	3,80-13,00	4,20
<b>RC tras 1ªLínea N: 36</b>	8,93	1,90-18,80	16,9

Uno de los 3 pacientes no respondedores y 4 de los 36 pacientes respondedores a la primera línea de tratamiento quimioterápico, presentaron un SUV máximo  $\leq 4$  en la PET-inicial (Tabla 85):

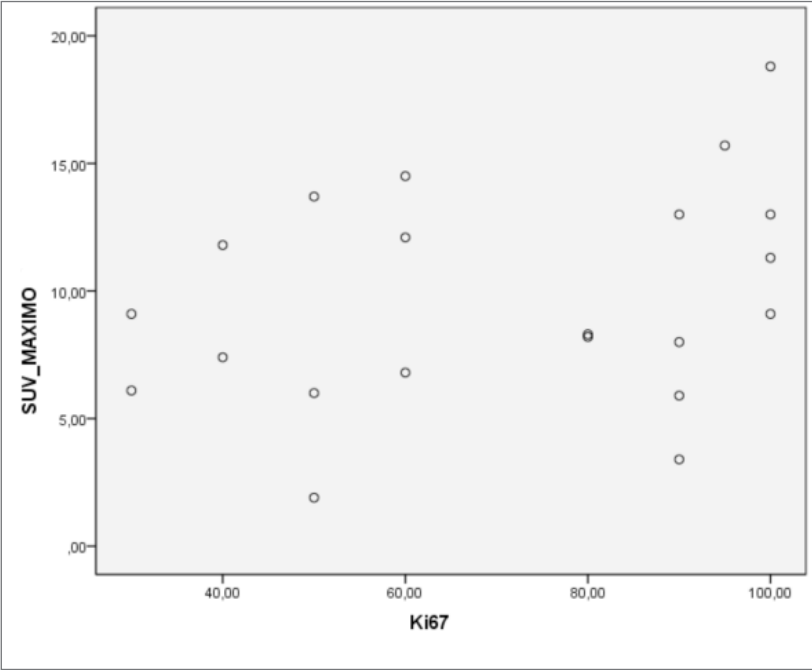
**Tabla 85.** PET-Inicial: Distribución por la Respuesta al Tratamiento de Primera Línea en función del Umbral del Valor del SUV Máximo de 4

Evolución	% Pacientes con Valor medio SUV máximo $\leq 4$	% Pacientes con Valor medio SUV máximo $>4$
<b>RC tras 1ªLínea N: 36</b>	11,11% (4/36)	88,89% (32/36)
<b>Enfermedad Refractaria N: 3</b>	33,33% (1/3)	66,67% (2/3)

#### 11.1.3.14. SUV máximo: Ki-67

También analizamos la posible correlación entre el SUV máximo del PET-inicial y el valor Ki-67 de la lesión linfomatosa diagnosticada, encontrando una correlación débil (coeficiente de correlación Rho de Spearman = 0,329) (Figura 119):

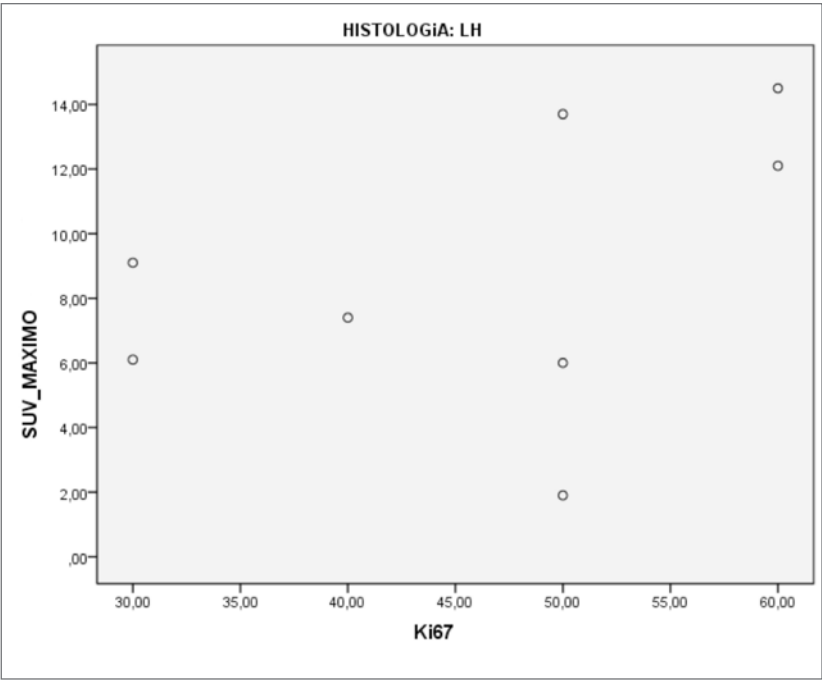




**Figura 119.** PET-inicial: Correlación entre los valores del SUV máximos y los valores de Ki-67.

El coeficiente de correlación aumenta discretamente cuando analizamos por separado los pacientes con histología de EH y LNH, situándose en el límite superior del rango de correlación débil (coeficiente de correlación Rho de Spearman = 0,420 y 0,459, respectivamente), cuando utilizamos la escala de 4 rangos (Figura 120) (Figura 121):

■ **Enfermedad de Hodgkin**



**Figura 120.** PET-inicial. Enfermedad de Hodgkin: Correlación entre los valores del SUV máximo y los valores de Ki-67.

■ Linfoma No Hodgkin

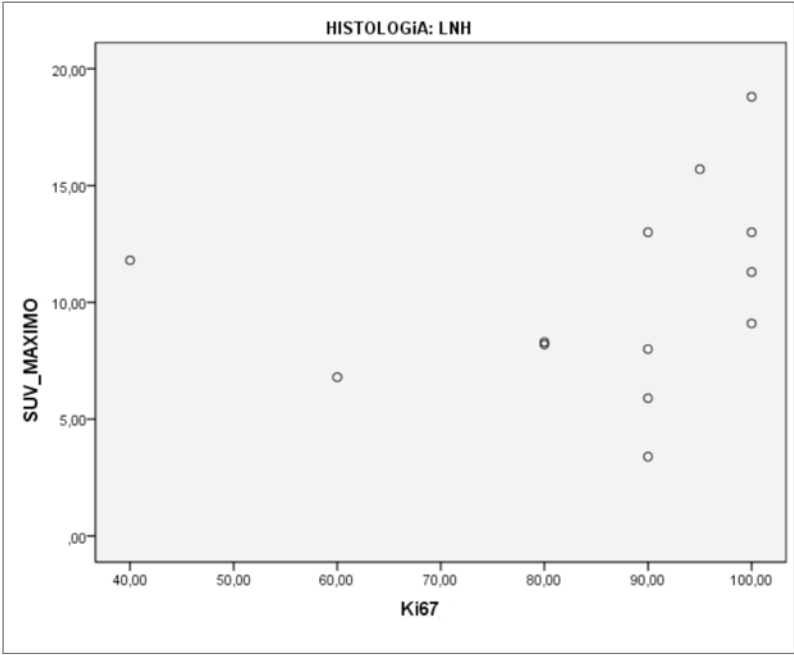


Figura 121. PET-inicial. Linfoma no Hodgkin: Correlación entre los valores del SUV máximos y los valores de Ki-67.

No encontramos relación entre el valor del SUV máximo y los distintos subtipos histológicos ni en los pacientes con EH ni con LNH, en los 21 de los 40 casos en los que disponíamos el valor del Ki-67 (Tabla 86):

Tabla 86. PET-Inicial: Valores del SUV Máximo y de Ki-67

Tipo Histológico	Subtipo Histológico	Valor SUV máximo	Ki-67
EH N: 8	EN N: 3	9,1	30
		6,1	30
		7,4	40
	CM N: 2	14,5	60
		6	50
	PL N: 2	1,9	50
		12,1	60
	PLN N: 1	13,7	50

Tipo Histológico	Subtipo Histológico	Valor SUV máximo	Ki-67
LNH N: 13	DCG B N: 5	8	90
		11,8	40
		13	90
		5,9	90
		8,3	80
	LB N: 6	6,8	60
		13	100
		18,8	100
		9,1	100
		15,7	95
		11,3	100
	LACG B N: 1	8,2	80
	LL T N: 1	3,4	90

11.1.3.15. SUV máximo: CD30

De la misma forma estudiamos la posible correlación entre el SUV máximo de la PET-inicial y la presentación o no de CD30 en la muestra de la pieza de la lesión linfomatoso diagnosticada, sin encontrar diferencias significativas ( $p = 0,112$ ) (Figura 122):

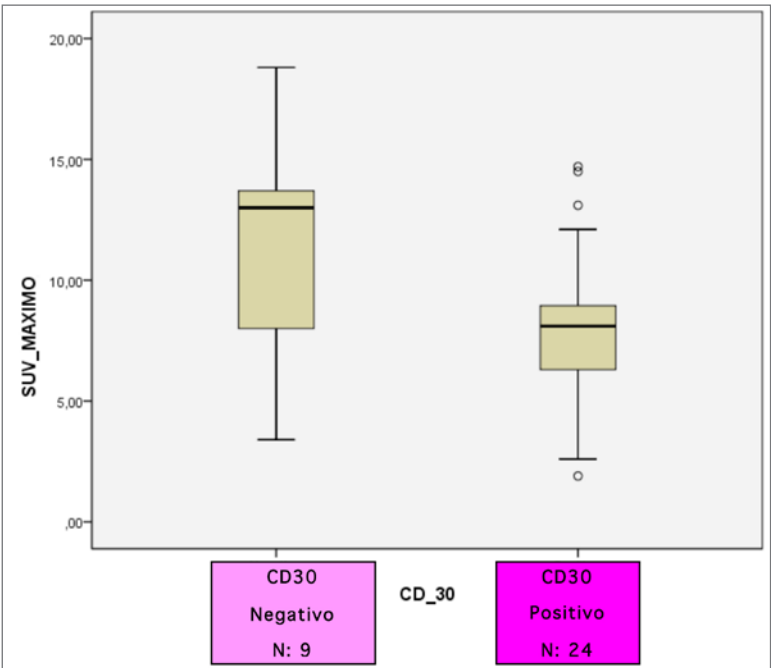


Figura 122. Comparación de los valores del SUV máximos con el CD30.

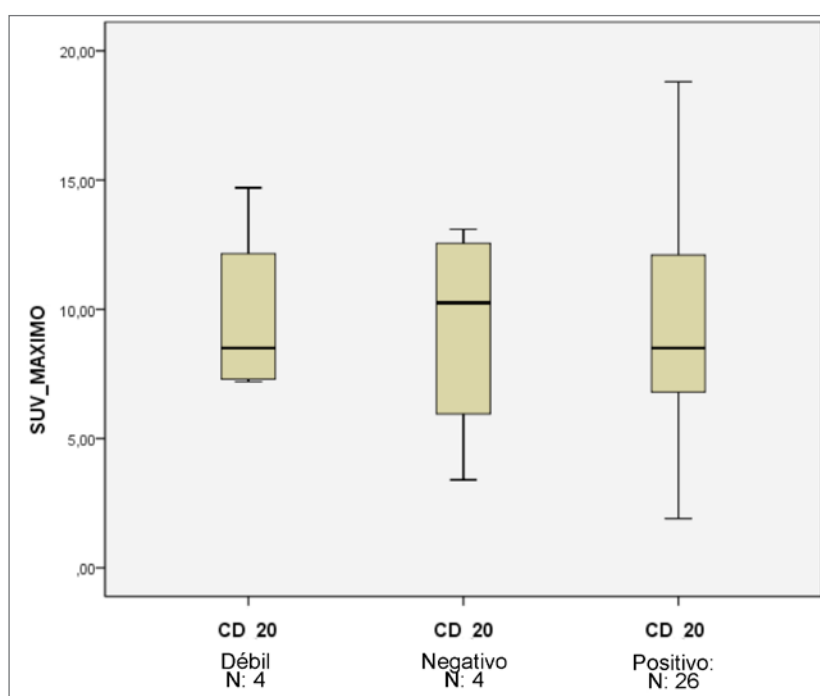
Tres de los 24 pacientes con CD30 positivo y uno de los 9 pacientes con CD30 negativo presentaron un SUV máximo  $\leq 4$  en la PET-inicial (Tabla 87).

**Tabla 87.** PET-inicial: Distribución por CD30 en función del Umbral del Valor del SUV Máximo de 4

CD30	% Pacientes con Valor medio SUV máximo $\leq 4$	% Pacientes con Valor medio SUV máximo $>4$
<b>CD30 Negativo</b> N: 9	11,11% (1/9)	88,89% (8/9)
<b>CD30 Positivo</b> N: 24	12,50% (3/24)	87,50% (21/24)

#### 11.1.3.16. SUV máximo: CD20

De la misma forma estudiamos la posible correlación entre el SUV máximo de la PET-inicial y la presentación o no del CD20 en la muestra de la pieza de la lesión linfomatoso diagnosticada, sin encontrar diferencias significativas ( $p = 0,941$ ) (Figura 123):



**Figura 123.** PET-inicial: Comparación de los valores del SUV máximos y el CD20.

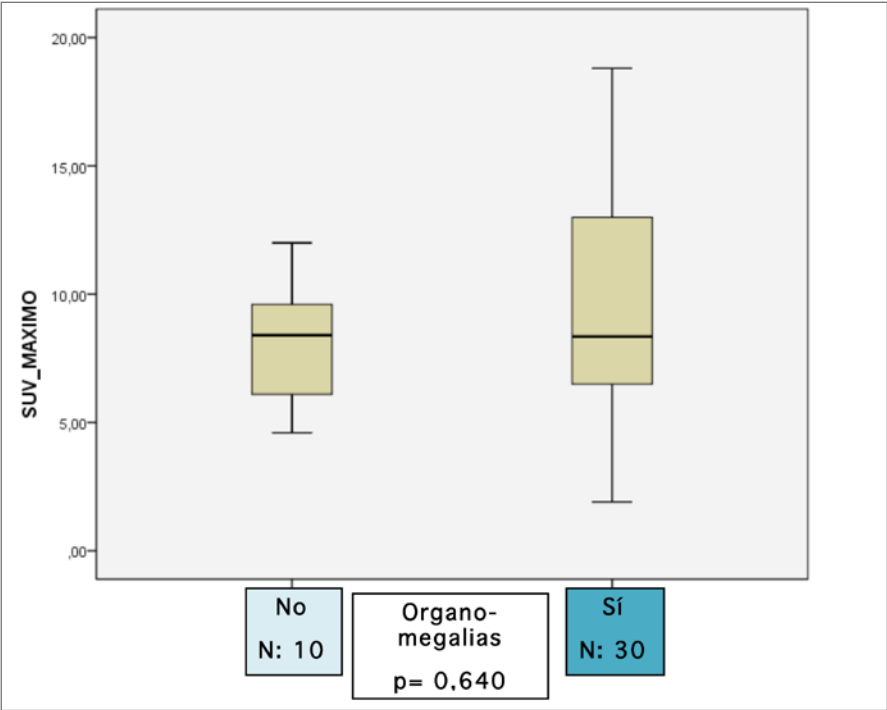
Uno de los 4 pacientes con CD20 negativo, ninguno con CD20 positivo débil y 3 de los 26 con CD20 positivo presentaron un SUV máximo  $\leq 4$  en la PET-inicial (Tabla 88):

**Tabla 88.** PET-inicial: Distribución por CD20 en función del Umbral del Valor del SUV Máximo de 4

CD20	% Pacientes con Valor medio SUV máximo ≤4	% Pacientes con Valor medio SUV máximo >4
CD20 Negativo N: 4	25% (1/4)	75% (3/4)
CD20 Débil N: 4	0% (0/4)	100% (4/4)
CD20 Positivo N: 26	11,54% (3/26)	88,46% (23/26)

11.1.3.17. SUV máximo: Presentación Clínica

Tampoco encontramos correlación del SUV máximo de la PET-inicial con los signos y síntomas de presentación inicial (Figura 124) (Figura 125) (Figura 126) (Figura 127) (Figura 128) (Figura 129) (Figura 130):

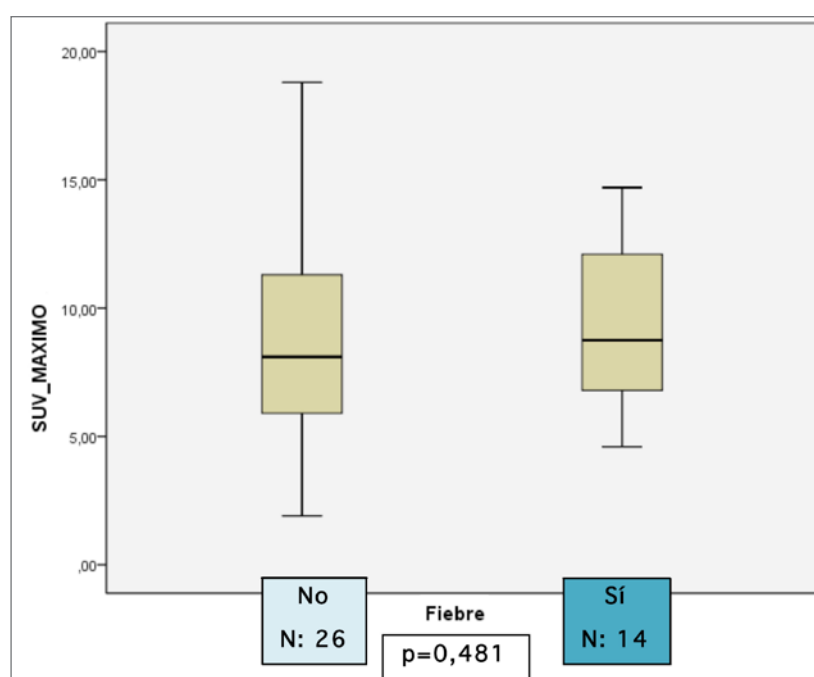


**Figura 124.** PET-inicial: Comparación de los valores del SUV máximo con la presencia de adenomegalias y visceromegalias en la exploración física.

Todos los pacientes con adenomegalias y visceromegalias en la exploración física presentaban un SUV máximo > 4 en la PET-inicial (Tabla 89).

**Tabla 89.** PET-Inicial: Distribución por la presencia de Organomegalias en función del Umbral del Valor del SUV Máximo de 4

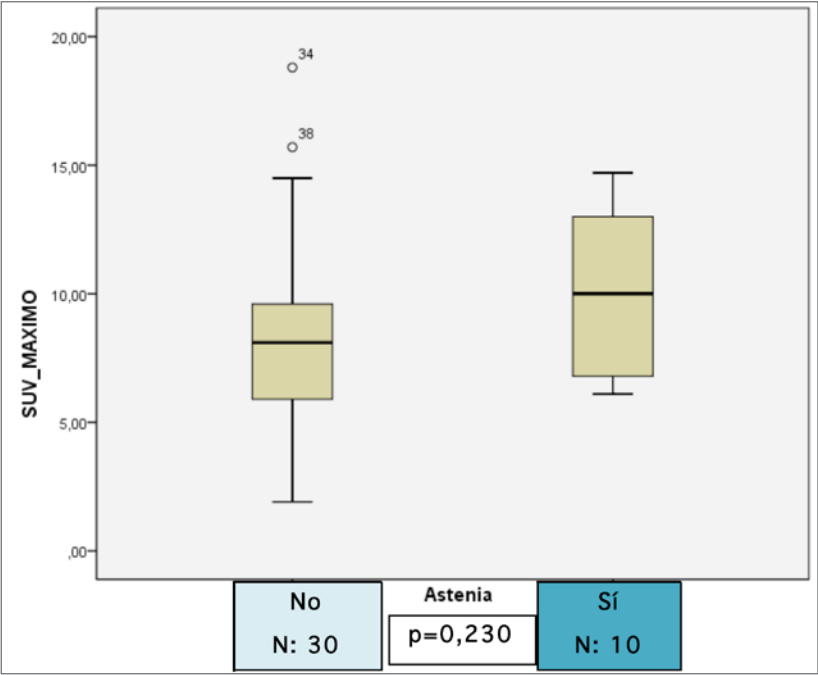
Organo-megalias	% Pacientes con Valor medio SUV máximo $\leq 4$	% Pacientes con Valor medio SUV máximo $>4$
<b>Sin Organomegalias</b> N: 10	50% (5/10)	50% (5/10)
<b>Con Organomegalias</b> N: 30	0% (0/30)	100% (30/30)

**Figura 125:** PET-inicial: Comparación de los valores del SUV máximos con la presencia de fiebre.

Ninguno de los 14 pacientes con fiebre en la exploración física presentaban un SUV máximo  $\leq 4$  en la PET-inicial (Tabla 90):

**Tabla 90.** PET-Inicial: Distribución por la presencia de Fiebre en función del Umbral del Valor del SUV Máximo de 4

Fiebre	% Pacientes con Valor medio SUV máximo $\leq 4$	% Pacientes con Valor medio SUV máximo $>4$
<b>Sin Fiebre</b> N: 26	19,23% (5/26)	80,77% (21/26)
<b>Con Fiebre</b> N: 14	0% (0/14)	14% (14/14)



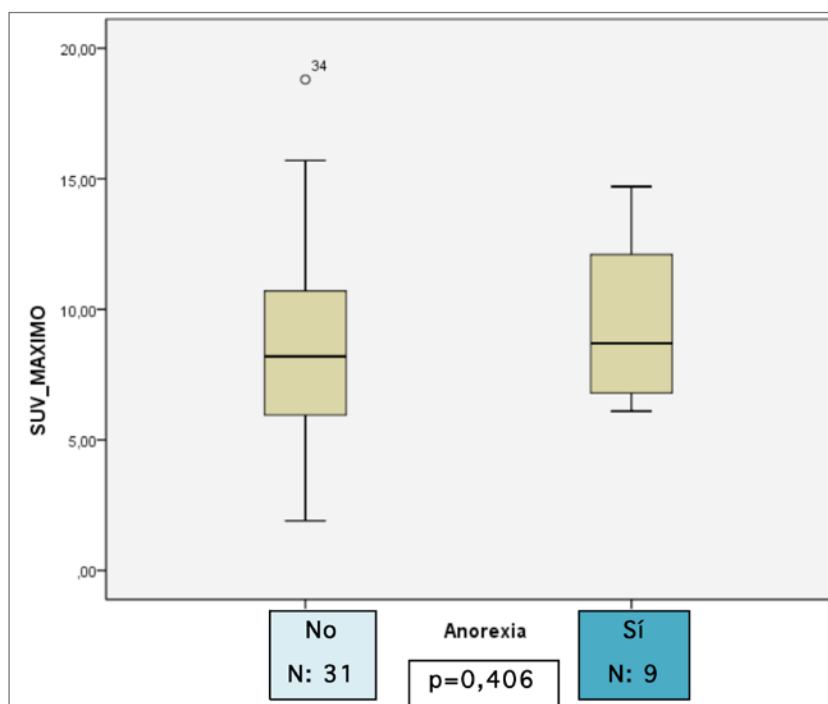
**Figura 126.** PET-inicial: Comparación de los valores del SUV máximo con la presencia de astenia.

Ninguno de los 10 pacientes con astenia en la exploración física presentaban un SUV máximo  $\leq 4$  en la PET-inicial (Tabla 91):

**Tabla 91.** PET-Inicial: Distribución por la presencia de Astenia en función del Umbral del Valor del SUV Máximo de 4

Astenia	% Pacientes con Valor medio SUV máximo $\leq 4$	% Pacientes con Valor medio SUV máximo $>4$
Sin Astenia N: 30	16,67% (5/30)	83,33% (25/30)
Con Astenia N: 10	0% (0/10)	100% (10/10)



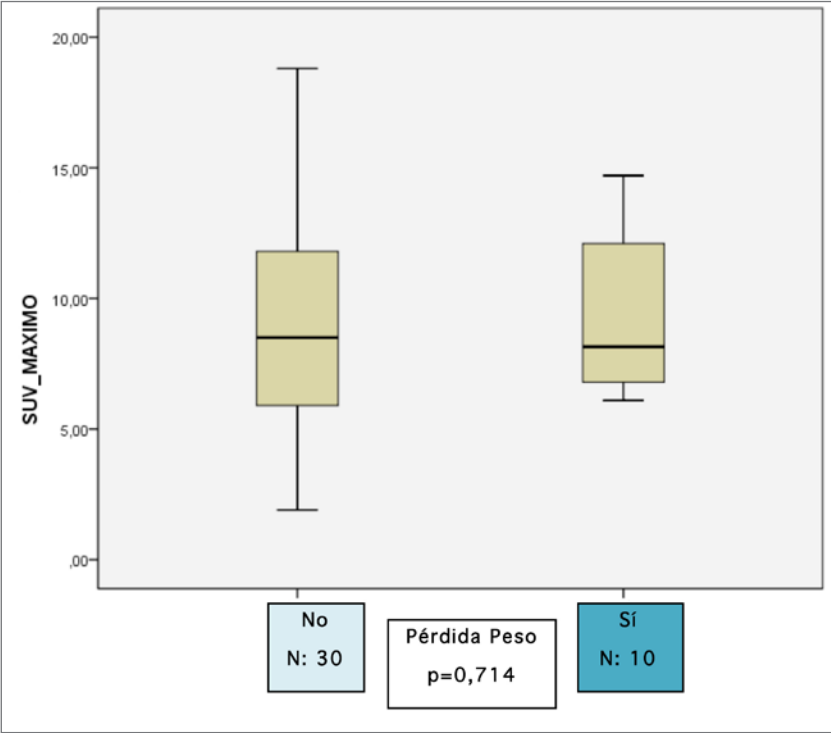


**Figura 127:** PET-inicial: Comparación de los valores del SUV máximos con la presencia de anorexia.

Ninguno de los 9 pacientes con anorexia en la exploración física presentaban un SUV máximo  $\leq 4$  en la PET-inicial (Tabla 92):

**Tabla 92.** PET-Inicial: Distribución por la presencia de Anorexia en función del Umbral del Valor del SUV Máximo de 4

Anorexia	% Pacientes con Valor medio SUV máximo $\leq 4$	% Pacientes con Valor medio SUV máximo $>4$
<b>Sin Anorexia</b> N: 31	16,13% (5/31)	83,87% (26/31)
<b>Con Anorexia</b> N: 9	0% (0/9)	100% (9/9)

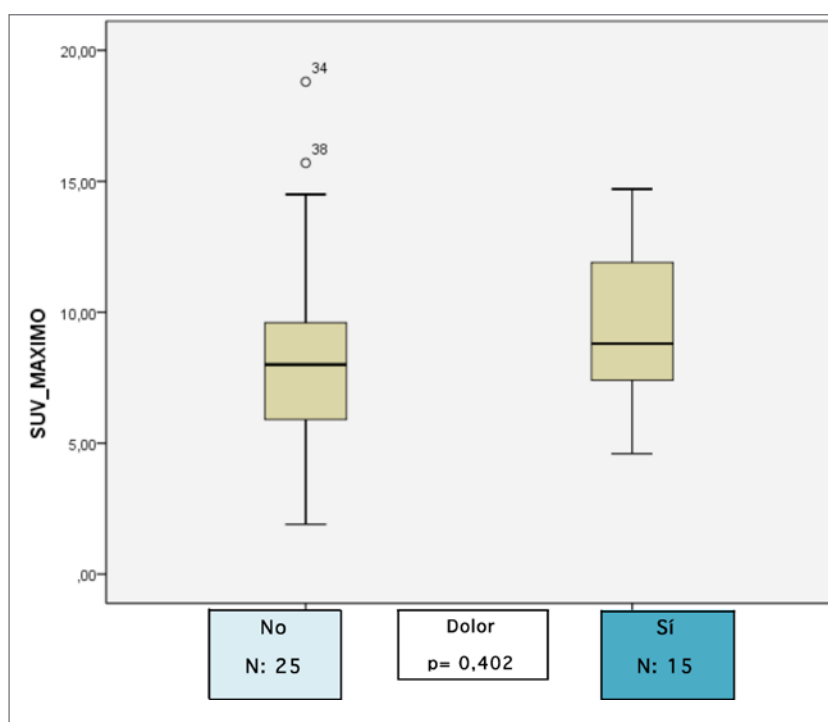


**Figura 128. PET-inicial:** Comparación de los valores del SUV máximo en función de la presencia de pérdida de peso.

Ninguno de los 10 pacientes con pérdida de peso en la exploración física presentaban un SUV máximo  $\leq 4$  en la PET-inicial (Tabla 93):

**Tabla 93. PET-Inicial:** Distribución por la presencia de Pérdida de Peso en función del Umbral del Valor del SUV Máximo de 4

Pérdida Peso	% Pacientes con Valor medio SUV máximo $\leq 4$	% Pacientes con Valor medio SUV máximo $>4$
Sin Pérdida Peso N: 30	16,67% (5/30)	83,33% (25/30)
Con Pérdida Peso N: 10	0% (0/10)	100% (10/10)

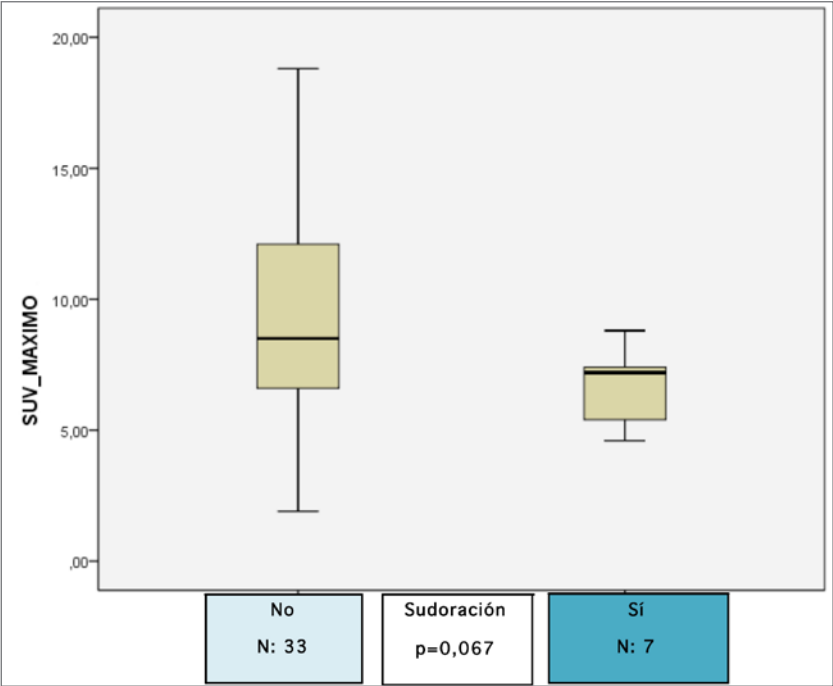


**Figura 129.** PET-inicial: Comparación de los valores del SUV máximos con la presencia de dolor.

Ninguno de los 15 pacientes con dolor en la exploración física presentaban un SUV máximo  $\leq 4$  en la PET-inicial (Tabla 94):

**Tabla 94.** PET-Inicial: Distribución por la presencia de Dolor en función del Umbral del Valor del SUV Máximo de 4

Dolor	% Pacientes con Valor medio SUV máximo $\leq 4$	% Pacientes con Valor medio SUV máximo $>4$
<b>Sin Dolor</b> N: 25	20% (5/25)	80% (20/25)
<b>Con Dolor</b> N: 15	0% (0/15)	100% (15/15)



**Figura 130.** PET-Inicial: Comparación de los valores del SUV máximo con la presencia de sudoración.

Ninguno de los 7 pacientes con sudoración en la exploración física presentaban un SUV máximo  $\leq 4$  en la PET-inicial (Tabla 95):

**Tabla 95.** PET-Inicial: Distribución por la presencia de Sudoración en función del Umbral del Valor del SUV Máximo de 4

Sudoración	% Pacientes con Valor medio SUV máximo $\leq 4$	% Pacientes con Valor medio SUV máximo $>4$
Sin Sudoración N: 33	15,16% (5/33)	84,84% (28/33)
Con Sudoración N: 7	0% (0/7)	100% (7/7)

Como resumen destacamos que ningún paciente con SUV máximo  $\leq 4$  en la PET-inicial presentó en la exploración física ni adenomegalias, visceromegalias, fiebre, astenia, anorexia, sudoración, pérdida de peso ni dolor como manifestaciones clínicas al inicio de la enfermedad. Tampoco presentaron afectación esplénica ni pertenecían al grupo pronóstico 3 (desfavorable) al diagnóstico.

No hemos encontrado correlación entre los resultados de los parámetros analíticos y el SUV máximo inicial (Tablas 96 y 97):

**Tabla 96.** Correlación entre los Parámetros Analíticos y el Valor del SUV Máximo (I)

Correlación de Pearson		SUV máximo inicial
<b>Ácido Úrico</b>	Correlación de Pearson	0,175
	Sig. (bilateral)	0,309
	N	36
<b>Albúmina</b>	Correlación de Pearson	0,120
	Sig. (bilateral)	0,467
	N	39
<b>α2-Globulina</b>	Correlación de Pearson	0,081
	Sig. (bilateral)	0,626
	N	39
<b>β-Globulina</b>	Correlación de Pearson	0,030
	Sig. (bilateral)	0,855
	N	39
<b>Globulina</b>	Correlación de Pearson	0,059
	Sig. (bilateral)	0,721
	N	39
<b>Hemoglobina</b>	Correlación de Pearson	-0,077
	Sig. (bilateral)	0,636
	N	40

**Tabla 97.** Correlación entre los Parámetros Analíticos y el Valor del SUV Máximo (II)

Rho de Spearman		SUV máximo inicial
<b>α1-Globulina</b>	Coefficiente de correlación	0,008
	Sig. (bilateral)	0,960
	N	39
<b>Índice Albúmina/Globulina</b>	Coefficiente de correlación	0,006
	Sig. (bilateral)	0,973
	N	39
<b>VSG</b>	Coefficiente de correlación	-0,009
	Sig. (bilateral)	0,957
	N	37
<b>Leucocitos</b>	Coefficiente de correlación	-0,203
	Sig. (bilateral)	0,209
	N	40

## 11.2. PET-<sup>18</sup>F DG EN LA EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO QUIMIOTERÁPICO DE PRIMERA LÍNEA

### 11.2.1. Monitorización de la Respuesta Intermedia

En 31 pacientes, 21 niños y 10 niñas, con una edad media de 10,47 años (5,9-14,24), se realizó una PET-intermedia. De estas exploraciones se realizaron 19 con el tomógrafo PET y 12 con el tomógrafo híbrido PET/TAC, y 22 casos se correspondían a EH y 9 a LNH. En 4 de los 31 casos no se había realizado PET-inicial previo al tratamiento.

El tratamiento que recibieron los pacientes antes de la PET-intermedia se describe en la Tabla 98:

**Tabla 98.** Tipo de Tratamiento Administrado Previo a la PET-Intermedia

Enfermedad de Hodgkin (N: 22 pacientes)	
Tipo QT	Nº Pacientes
2 OEPA+ 2 COPP	7
2 OPPA+ 2 COPP	5
2 OPPA	5
2 OEPA	5

Linfoma No Hodgkin (N: 9 pacientes)	
Tipo QT	Nº Pacientes
PROTOCOLO_LNH04	6
PROTOCOLO_M	1
EURO-LB 02	1
ANAPLASICO	1

Las características de los pacientes con PET-intermedia y su evolución se muestran en la Tabla 99:

**Tabla 99.** PET-Intermedia: Características y Evolución de los Pacientes.

Tipo Histológico	Subtipo	Estadio	Grupo Pnx.	PET Interm.	RC tras 1ª Línea	Recurrencia	Éxito	SLE (m)	SG (m)
<b>EH (N: 22)</b>	<b>12 EN</b>	IAX	Grupo 2	RMCC	Sí	No	No	94,7	94,7
		IBX	Grupo 2	RMC	Sí	No	No	123,4	123,4
		IIA	Grupo 2	RMC	Sí	No	No	114,13	114,13
		IIAX	Grupo 2	RMC	Sí	No	No	126,83	126,83
		IIBX	Grupo 2	RMC	Sí	No	No	65,9	65,9
		IIBX	Grupo 2	RMC	Sí	No	No	49,36	49,36
		IIIAS	Grupo 2	RMC	Sí	No	No	89,65	89,56
		IIIASX	Grupo 3	RMC	Sí	No	No	36,9	36,9
		IIIBSX	Grupo 3	RMC	Sí	No	No	81,86	81,86
		IVB	Grupo 3	RMP	Sí	Sí	No	103,63	103,63
		IVBX	Grupo 3	RMP	No	Progresión	Sí	0	18,33
		IVBSX	Grupo 3	RMC	Sí	No	No	125,36	125,36
	<b>5 CM</b>	IIA	Grupo 1	RMC	Sí	No	No	26	26
		IIB	Grupo 2	RMCC	Sí	No	No	92,9	92,9
		IIIA	Grupo 2	RMC	Sí	No	No	99,43	99,43
		IIIAS	Grupo 3	RMCC	Sí	No	No	130,86	130,86
		IIIASX	Grupo 2	RMC	Sí	No	No	17,63	17,63
	<b>4 PL</b>	IA	Grupo 1	RMC	Sí	No	No	73,06	73,06
		IIA	Grupo 1	RMCC	Sí	No	No	32,23	32,23
		IIIB	Grupo 3	RMC	Sí	No	No	62,43	62,43
		IVASX	Grupo 3	RMP	Sí	Sí	Sí	66,1	76,5
	<b>1 PLN</b>	IIIA	Grupo 2	RMC	Sí	No	No	57,66	57,66
<b>LNH (N: 9)</b>	<b>3 LB</b>	I	Grupo 2	RMCC	Sí	No	No	71,13	71,13
		III	Grupo 2	RMC	Sí	No	No	31,03	31,03
		IV	Grupo 2	RMC	Sí	No	No	61,03	61,03
	<b>3 DCGB</b>	III	Grupo 2	RMCC	Sí	No	No	67,53	67,53
		III	Grupo 3	RMP	No	Progresión	Sí	0	5,73
		IV	Grupo 3	RMP	No	Progresión	Sí	0	10,63
	<b>1 LAT</b>	III	Grupo 3	RMC	Sí	No	No	52,4	52,4
	<b>1 LLT</b>	III	Grupo 2	RMCC	Sí	No	No	98,63	98,63
	<b>1 LL B</b>	II	Grupo 2	RMC	Sí	No	Sí*	53,56	53,56

\*1 paciente falleció por complicación. Pnx: pronóstico; m: meses; Interm.: intermedia.

### 11.2.1.1. Eficacia Diagnóstica de la PET-<sup>18</sup>FDG Intermedia

En 19 de las 31 exploraciones la PET-intermedia mostró RMC, ya que habían desaparecido totalmente todos los depósitos de <sup>18</sup>FDG detectados en el primer estudio PET-inicial.

En otros 7 estudios también hubo una excelente respuesta precoz de la enfermedad, aunque persistía mínima actividad metabólica residual siendo informado como respuesta metabólica casi completa (RMCC).

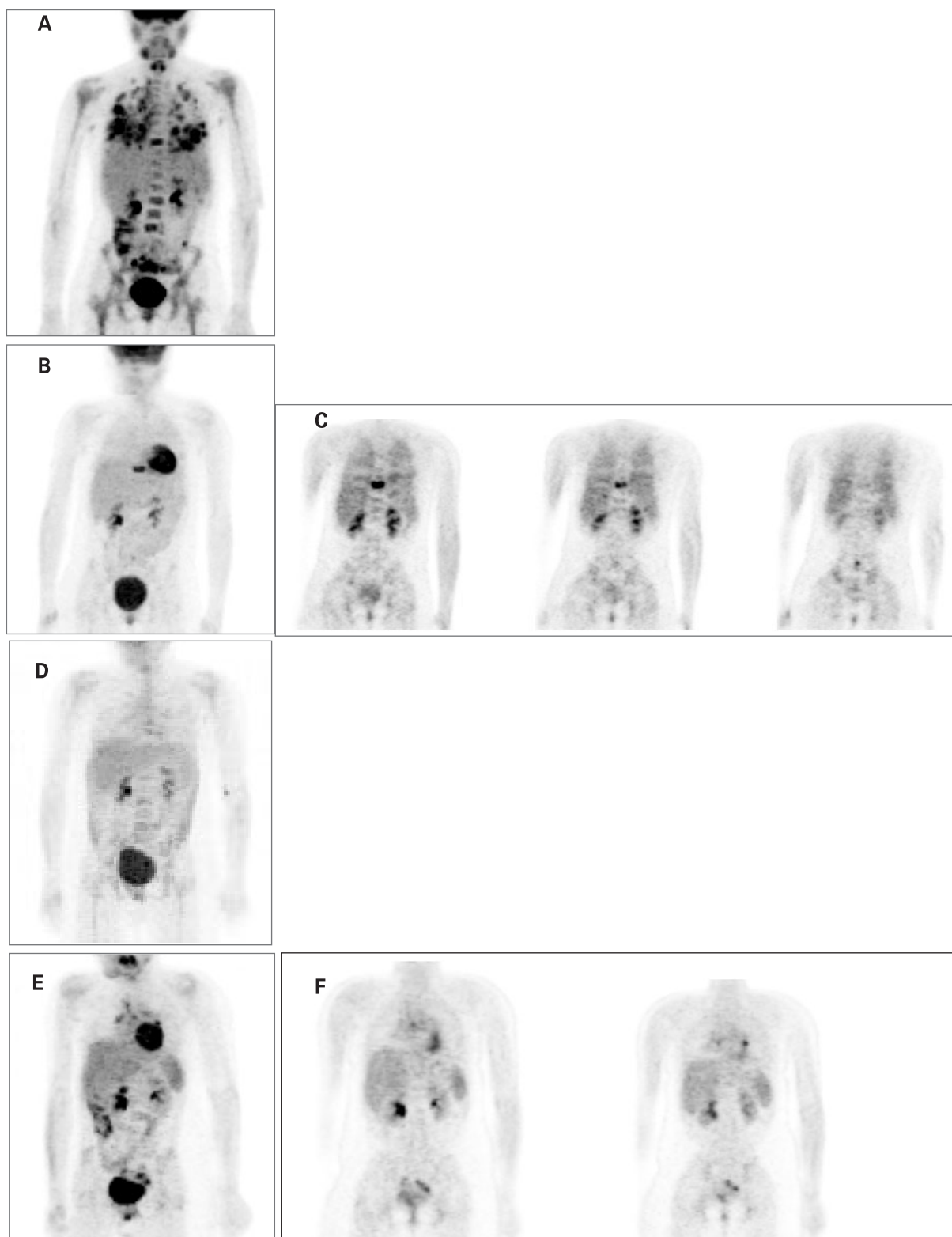
Por último, en los 5 casos restantes la PET-intermedia mostró RMP solamente, ya que persistían depósitos patológicos del trazador significativos sugestivos de restos de enfermedad linfomatosa. La localización y SUV máximo de dichas lesiones, y la diferencia con el grado de captación en la PET-inicial se muestra a continuación en la Tabla 100:

**Tabla 100.** PET-Intermedia: Descripción de los Hallazgos Metabólicos

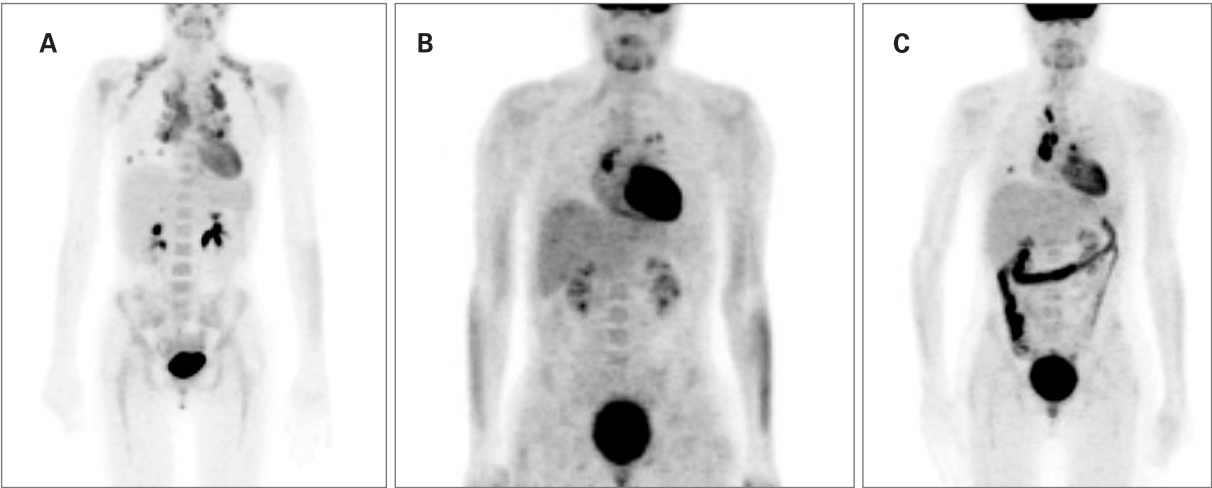
	Localización PET-intermedia Patológica	SUV máximo PET-intermedia	SUV máximo PET-inicial	% diferencia SUV máximo PET-inicial/intermedio
<b>1 paciente</b>	-Hueso (D9)	4,9	6,1	-19,67%
	-Pulmón	1,2	6	-80%
<b>1 paciente</b>	-Pulmón derecho	1,6	4	-60%
	-Bazo	1,3	2,5	-48%
<b>1 paciente</b>	-Mediastino	3,5	4,6	-23,91%
	-Pulmón derecho	0,7	2,1	-66,66%
<b>1 paciente</b>	-Gástrico	7,9	8	-1,25%
<b>1 paciente</b>	-Mediastino	1,5	No PET inicial	-
	-Pulmón izquierdo	1		

Se presentan las imágenes PET de dos casos de RMP: en el primero los restos tumorales se localizaban en la médula ósea de la columna vertebral y fémur (SUV máximo: 4,9) y en el pulmón (SUV máximo: 1,2) (Figura 131), y en el segundo caso en el mediastino (SUV máximo: 3,5) (Figura 132).





**Figura 131.** Paciente niña de 12 años con enfermedad de Hodgkin esclerosis nodular estadio IVB grupo de riesgo 3 por afectación linfática infradiafragmática, pulmonar y de médula ósea (**A**), con respuesta parcial en la PET-intermedia por persistencia de afectación de médula ósea en columna vertebral y en pulmón (**B, C**). A pesar de que tras finalizar la quimioterapia de 1ª línea se alcanzó la remisión completa (**D**), la paciente presentó una recurrencia tardía de la enfermedad (**E, F**) en regiones hilio-mediastínicas.



**Figura 132.** Paciente niña de 13 años con enfermedad de Hodgkin esclerosis nodular estadio IVB grupo de riesgo 3 con afectación linfática mediastínica y pulmonar (A), con respuesta metabólica parcial en la PET-intermedia por persistencia de afectación de mediastínica y pulmonar (B). Tras finalizar la quimioterapia de primera línea de quimioterapia la enfermedad progresó (C), y a pesar de un tratamiento agresivo con segunda línea de quimioterapia, trasplante de precursores hematopoyéticos y radioterapia mediastínica, la paciente falleció por progresión de la enfermedad.

Si se consideran como negativas las exploraciones PET-intermedias con RMCC, la eficacia diagnóstica de la PET-intermedia se describe en la Tabla 101 y Tabla 102:

**Tabla 101.** Eficacia Diagnóstica de la PET-<sup>18</sup>FDG Intermedia

	CON ENFERMEDAD	SIN ENFERMEDAD	
PET-Intermedia Patológica	5	0	5
PET-Intermedia Negativa	1	25	26
	6	25	31

**Tabla 102.** Resultados de la Eficacia Diagnóstica de la PET-<sup>18</sup>FDG Intermedia

Sensibilidad:	83,3% (IC95%: 43,6% a 97,0%)
Especificidad:	100,0% (IC95%: 86,7% a 100,0%)
Valor Predictivo Positivo:	100,0% (IC95%: 56,6% a 100,0%)
Valor Predictivo Negativo:	96,2% (IC95%: 81,1% a 99,3%)
Exactitud:	96,8% (IC95%: 83,8% a 99,4%)
Proporción de Falsos Positivos:	0,0% (IC95%: 0,0 a 13,3%)
Proporción de Falsos Negativos:	16,7% (IC95%: 3,0% a 56,4%)

En 11 casos se realizaron TC diagnósticas con o sin contraste, para la valoración de la respuesta intermedia al tratamiento (TC-intermedia), obteniendo un resultado negativo en 2 casos y positivo en los 9 restantes.

La TC-intermedia presentó 5 FP. Además, en un paciente la TC-intermedia fue patológica por afectación pulmonar (VP), aunque infraestimó la enfermedad con respecto a la PET-intermedia (no detectó enfermedad a nivel óseo). En otro paciente la TC-intermedia, al igual que la PET-intermedia, mostró afectación del timo/mediastino, pero sobreestimó la enfermedad con respecto a la PET dado que también mostró afectación hepática, renal y hueso que era negativa en la PET-intermedia, y sin embargo no evidenció la afectación pulmonar metabólicamente positiva en la PET-intermedia (Tabla 103) (Tabla 104).

**Tabla 103.** Eficacia Diagnóstica de la TC-Intermedia

	CON ENFERMEDAD	SIN ENFERMEDAD	
TC-Intermedia Patológica	4	5	9
TC-Intermedia Negativa	0	2	2
	4	7	11

**Tabla 104.** Resultados de la Eficacia Diagnóstica de la TC-Intermedia

<b>Sensibilidad:</b>	100% (IC95%: 51,0% a 100,0%)
<b>Especificidad:</b>	28,6% (IC95%: 8,2% a 64,1%)
<b>Valor Predictivo Positivo:</b>	44,4% (IC95%: 18,9% a 73,3%)
<b>Valor Predictivo Negativo:</b>	100% (IC95%: 34,2% a 100,0%)
<b>Exactitud:</b>	54,5% (IC95%: 28,0% a 78,7%)
<b>Proporción de Falsos Positivos:</b>	71,4% (IC95%: 35,9 a 91,8%)
<b>Proporción de Falsos Negativos:</b>	0,0% (IC95%: 0,0% a 49,0%)

### 11.2.1.2.-Impacto Clínico de la PET-<sup>18</sup>F DG Intermedia

El impacto clínico de la PET-intermedia se muestra en la Tabla 105:

**Tabla 105.** PET-Intermedia: Descripción del Impacto Clínico

Grupo Pronóstico	Resultado	Tipo Impacto	%
<b>Grupo 1</b> N: 3	3 VN	-Evita Radioterapia en 2 casos.	66,6% (2/3)
<b>Grupo 2</b> N: 17	16 VN	-Evita Radioterapia en 8 casos. -Evita Intensificación de QT en 1 caso.	53% (9/17)
	1 FN	---	
<b>Grupo 3</b> N: 11	6 VN	-Evita Radioterapia en 3 casos.	54,5% (6/11)
	5 VP	-En 3 casos cambios de Tto intramodalidad (en 2 casos cambia tipo QT y en 1 caso cambia el campo de RT).	

Tto: tratamiento; QT: quimioterapia; RT: radioterapia.

En 8 pacientes incluidos en el grupo de riesgo intermedio, en 3 del grupo desfavorable y en 2 casos del grupo favorable, que presentaban RMC ó RMCC, se completó el tratamiento de QT de primera línea sin que se administrara la RT de consolidación, ante la buena respuesta precoz determinada por la PET-intermedia. En 2 casos del grupo desfavorable y en 1 caso del grupo intermedio la PET-intermedia tuvo impacto clínico dado que modificó de forma intramodal el tratamiento.

En ninguno de los 13 pacientes con la PET-intermedia negativa en los que no se administró la RT de consolidación, apareció recurrencia de la enfermedad durante el periodo de seguimiento y todos están libres de la enfermedad.

Así, en nuestro estudio la PET-intermedia en la monitorización de la respuesta intermedia a la QT, tuvo un impacto clínico del 55% (17/31) de los pacientes.

### 11.2.1.3. Valor Pronóstico de la PET-<sup>18</sup>F DG Intermedia

De los 31 pacientes con PET-intermedia, 28 alcanzaron la remisión completa tras la primera línea de tratamiento.

De los 19 pacientes con RMC en la PET-intermedia ninguno presentó recaída de la enfermedad y sólo falleció un paciente por complicaciones. Ninguno de los 7 pacientes con mínima enfermedad metabólica residual en la PET-intermedia recurrió y todos están vivos y libres de enfermedad.

Por último, 3 de los 5 pacientes con PET-intermedia patológica fueron refractarios al tratamiento y fallecieron por progresión de la enfermedad. Los otros dos pacientes aunque alcanzaron la remisión de la enfermedad tras la primera línea de QT, presentaron recurrencia de la enfermedad y una paciente falleció (Figura 135). La otra paciente está viva y libre de enfermedad tras tratamiento de rescate (Tabla 106).

**Tabla 106.** PET-Intermedia: Descripción de la Evolución Clínica

Resultado de la PET-Intermedia	Situación Clínica tras Tto de Primera línea QT		Evolución Clínica			
			No Recaída	Recaída	SLE	Éxito
<b>PET-Intermedia RMC (N: 19)</b>	RC tras 1ªL	19	19	0	18	1*
	Refractario	0	-	-	-	-
<b>PET-Intermedia RMCC (N: 7)</b>	RC tras 1ªL	7	7	0	7	0
	Refractario	0	-	-	-	-
<b>PET-Intermedia RMP (N: 5)</b>	RC tras 1ªL	2	0	2	1	1
	Refractario	3	-	-	0	3
<b>TOTAL</b>		<b>31</b>	<b>26</b>	<b>2</b>	<b>26</b>	<b>5</b>

\*1 paciente fallecido por complicación.

Tto: tratamiento. QT: quimioterapia. SLE: supervivencia libre de enfermedad; L: línea de quimioterapia.

Si los pacientes con RMCC en el PET-intermedia se consideran negativos (Tabla 107) (Tabla 108):

**Tabla 107.** PET-intermedia: Valor Pronóstico

	No Recaída	Recaída	Progresión	Total
<b>PET-Intermedia Negativa</b>	26	0	0	26
<b>PET-Intermedia Patológica</b>	0	2	3	5

**Tabla 108.** PET-intermedia: Mortalidad

	Vivo (libre enfermedad)	Éxito	Total
<b>PET-Intermedia Negativa</b>	25	1*	26
<b>PET-Intermedia Patológica</b>	1	4	5

\*1 paciente fallecido por complicación.

Para el análisis del tiempo de supervivencia no se ha considerado el caso que falleció por complicación (Figura 133).

El promedio de la SLE fue de 67,91 meses (0-130,86), mientras que el promedio de la SG fue de 69,36 meses (5,73-130,86) (Tabla 109).

Tabla 109. PET-intermedia: Supervivencia (N: 31)

Promedio SLE	67,91 meses (0-130,86)
Promedio SG	69,36 meses (5,73-130,86)

SLE: supervivencia libre de enfermedad; SG: supervivencia global.

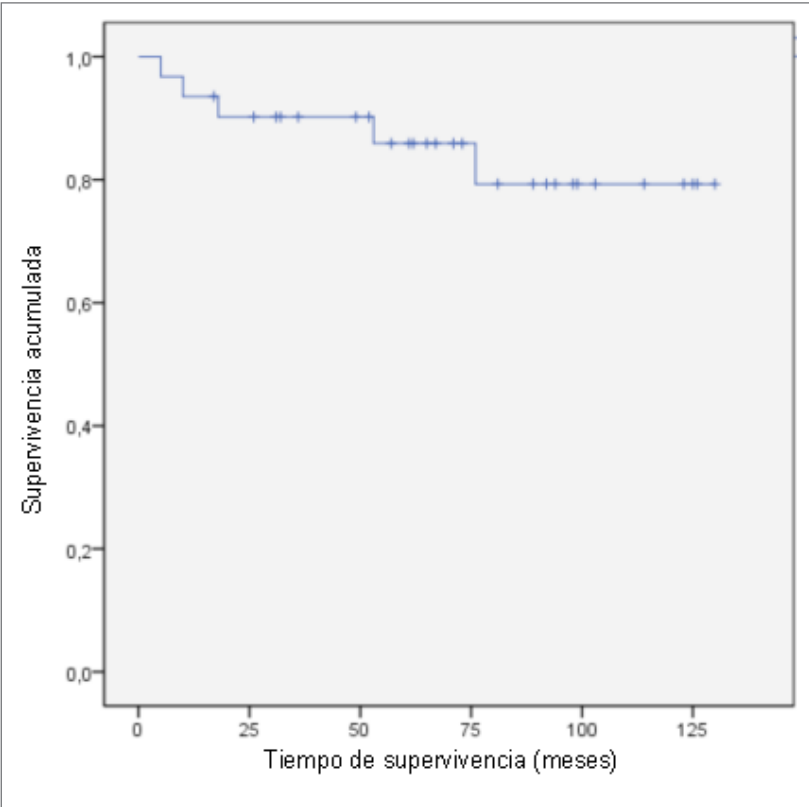


Figura 133. PET-intermedia: Función de supervivencia global.

Si analizamos por separado los pacientes con EH y LNH, encontramos que es mayor la supervivencia de los pacientes con EH que la de los pacientes con LNH, con diferencias significativas (Tabla 110) (Tabla 111):

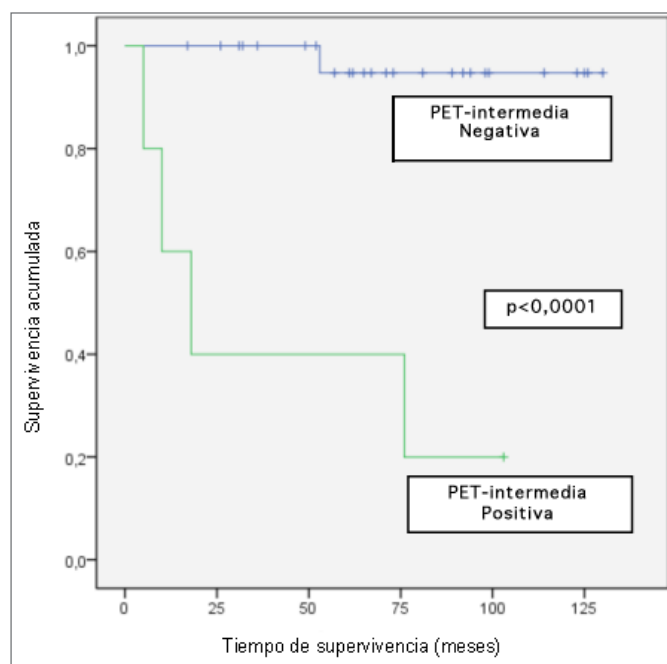
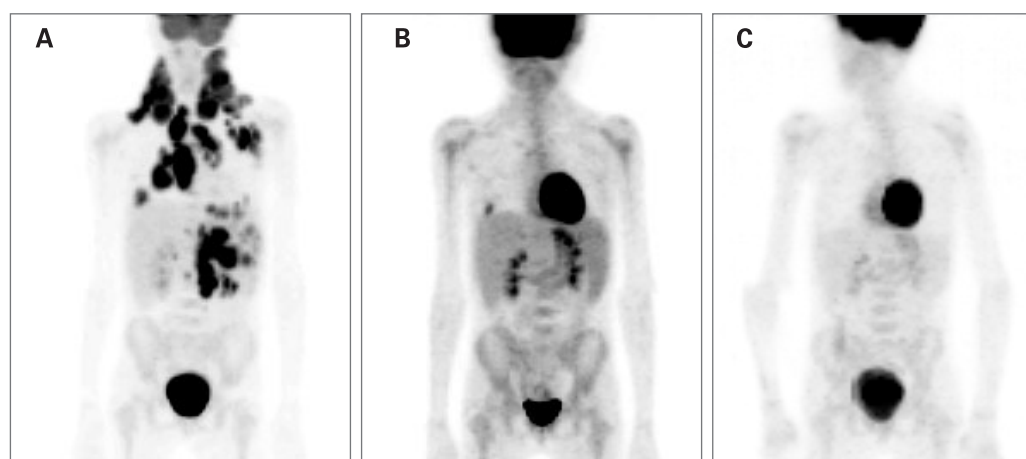
Tabla 110. PET-Intermedia. Enfermedad de Hodgkin: Supervivencia (N: 22)

Promedio SLE	75,90 meses (0-130,86)
Promedio SG	77,21 meses (17,63-130,86)

**Tabla 111.** PET-Intermedia. Linfoma No Hodgkin: Supervivencia (N: 9)

<b>Promedio SLE</b>	48,37 meses (0-98,63)
<b>Promedio SG</b>	50,189 meses (5,73-98,63)

En las curvas de Kaplan-Meier se evidencian diferencias significativas entre la SG de los pacientes con PET-intermedia patológica y aquellos con PET-intermedia negativa ( $p < 0,0001$ ) (Figura 134):

**Figura 134.** PET-intermedia: Análisis de la de la supervivencia global.

**Figura 135.** Niña de 13 años diagnosticada de enfermedad de Hodgkin predominio linfocítico estadio IVAS Bulky grupo pronóstico 3. **A.**-La PET-<sup>18</sup>FDG de estadificación inicial muestra afectación linfática supra e infradiaphragmática con afectación esplénica y pulmonar. **B.**-La PET-<sup>18</sup>FDG intermedia mostró respuesta metabólica parcial persistiendo afectación metabólica pulmonar derecha, y aunque tras la primera línea de quimioterapia se alcanzó la respuesta metabólica completa (**C**), la paciente falleció tras 6 años por recurrencia tardía de la enfermedad.

### 11.2.2. Evaluación de la Respuesta Final

En 46 pacientes, 31 niños y 15 niñas, con una edad media de 10,08 años (3,63-14,31), se realizó una exploración metabólica tras finalizar la primera línea de tratamiento quimioterápico. Se realizaron 24 exploraciones con el tomógrafo PET y 22 con el tomógrafo híbrido PET/TAC. En 24 casos los pacientes tenían una EH y en 22 un LNH.

De los 46 pacientes, 34 tenían PET-inicial y 25 tenían PET-intermedia. Así en 23 casos se había realizado PET-inicial, PET-intermedio y PET-final.

El tratamiento QT de primera línea que recibieron los 46 pacientes con PET-final se presenta en la Tabla 112:

**Tabla 112.** Tipo de Tratamiento Quimioterápico de Primera Línea

Nº Pacientes	Esquema QT	Ciclos QT
24 pacientes EH		
19 pacientes	EH_SEOP_003	10 pacientes: 2 OEPA + 4 COPP (SEOP)
		4 pacientes: 2 OPPA + 4 COPP
		3 pacientes: 2 OPPA + 2COPP
		2 paciente: 2 OEPA + 2COPP
3 pacientes	BEACOPP	1 paciente: BEACOPP
		1 paciente: 8 BEACOPP reducido
		1 paciente: BEACOPP intensificación
2 pacientes	EURONET	1 paciente: 2 OEPPA + 4 COPDAC
		1 paciente: 2 OEPA+2COPP
22 pacientes LNH		
17 pacientes	LNH_B_04	16 pacientes: LNH_B_04
		1 paciente: LNH_B_04 reducido
3 pacientes	EURO_LB02	3 paciente: EURO_LB02
2 pacientes	ANAPLÁSICO	2 paciente: L-Anaplásico

Las características de los pacientes con PET-final y su evolución se muestran en la siguiente Tabla 113:



**Tabla 113. PET-Final: Características y Evolución Clínica**

Histología	Subtipo	Estadio	Grupo Pnx	RC tras 1ª Línea	Recurrencia	Exitus	SLE (m)	SG (m)
LH (N: 24)	14 EN	IAX	Grupo 2	Sí	No	No	94,7	94,7
		IBX	Grupo 2	Sí	No	No	123,4	123,4
		IIA	Grupo 2	Sí	No	No	114,13	114,13
		IIAX	Grupo 2	Sí	No	No	126,83	126,83
		IIBX	Grupo 2	Sí	No	No	65,9	65,9
		IIIAS	Grupo 2	Sí	No	No	89,65	89,56
		IIIASX	Grupo 3	Sí	No	No	36,9	36,9
		IIIBS	Grupo 3	Sí	No	No	43,8	43,8
		IIIBSX	Grupo 3	Sí	No	No	81,86	81,86
		IVA	Grupo 3	Sí	No	No	77,2	77,2
		IVB	Grupo 3	Sí	Sí	No	103,63	103,63
		IVB	Grupo 3	Sí	No	No	145,4	145,4
	5 CM	IVBX	Grupo 3	No	Progresión	Sí	0	18,33
		IVBSX	Grupo 3	Sí	No	No	125,36	125,36
		IIB	Grupo 2	Sí	No	No	92,9	92,9
		IIIA	Grupo 2	Sí	No	No	99,43	99,43
	4 PL	IIIAS	Grupo 3	Sí	No	No	130,86	130,86
		IIIASX	Grupo 2	Sí	No	No	17,63	17,63
		IVB	Grupo 3	No	Progresión	Sí	0	14,53
		IA	Grupo 1	Sí	No	No	73,06	73,06
	1 PLN	IIA	Grupo 1	Sí	No	No	32,23	32,23
		IIIB	Grupo 3	Sí	No	No	62,43	62,43
		IVASX	Grupo 3	Sí	Sí	Sí	66,1	76,5
LNH (N: 22)	12 LB	IIIA	Grupo 2	Sí	No	No	57,66	57,66
		II	Grupo 2	Sí	No	No	117,16	117,6
		III	Grupo 2	Sí	No	No	31,03	31,03
		III	Grupo 2	Sí	No	No	84,06	84,06
		III	Grupo 2	Sí	No	*C	13,53	13,53
		III	Grupo 2	Sí	No	No	65,03	65,03
		III	Grupo 2	Sí	No	No	33	33
		III	Grupo 2	Sí	No	No	32,2	32,2
	5 DCGB	III	Grupo 2	Sí	No	No	34,23	34,23
		III	Grupo 2	Sí	No	No	15,7	15,7
		IV	Grupo 2	Sí	No	No	61,03	61,03
		IV	Grupo 2	Sí	No	No	92,46	92,46
		IV	Grupo 2	Sí	No	No	55,76	55,76
		I	Grupo 2	Sí	No	No	70,33	70,33
		III	Grupo 2	Sí	No	No	67,53	67,53
		III	Grupo 2	Sí	Sí	Sí	7,43	26,16
	3 LL T	III	Grupo 2	Sí	No	No	87,3	87,3
		IV	Grupo 3	No	Progresión	Sí	0	10,63
		II	Grupo 2	Sí	No	No	54,26	54,26
		III	Grupo 2	Sí	No	No	64,7	64,7
	1 LACG T	IV	Grupo 2	Sí	No	No	32	32
		III	Grupo 3	Sí	No	No	52,4	52,4
	1 LACG B	II	Grupo 3	Sí	No	No	108,33	108,33

m: meses; \*C: éxitus por complicación.

11.2.2.1. Eficacia Diagnóstica de la PET-<sup>18</sup>FDG Final

En 41 de las 46 exploraciones para la evaluación de la respuesta después de la primera línea de quimioterapia la PET-final mostró RMC de la enfermedad, ya que habían desaparecido totalmente todos los depósitos de <sup>18</sup>FDG detectados en el primer estudio PET-inicial.

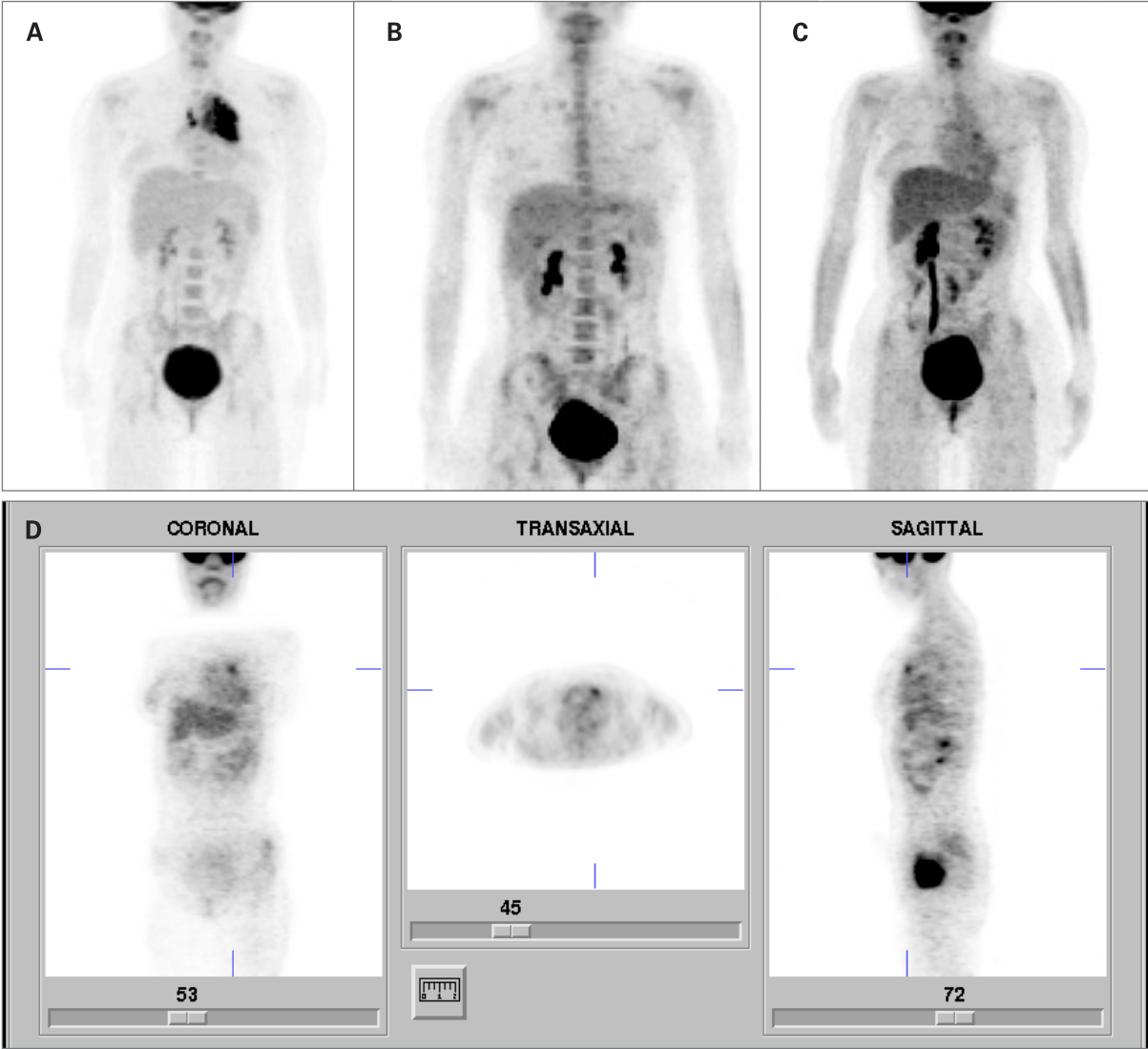
En 4 casos la PET-final mostró depósitos patológicos del trazador significativos sugestivos de enfermedad linfomatosa. En el último caso, la PET-final fue de probabilidad intermedia de malignidad, siendo considerada para el análisis como positiva y confirmándose posteriormente que no existía enfermedad linfomatosa por lo que se clasificó como un FP. La localización de la enfermedad linfomatosa en la PET-final, el SUV máximo de dichas lesiones, y la diferencia del SUV máximo entre la PET-inicial y la PET-intermedia se muestran a continuación en la Tabla 114:

**Tabla 114.** PET-Final: Descripción de los Hallazgos Metabólicos

Localiz. PET-final +	SUVmax PET-final	Localiz. PET-inter-medio	SUVmax PET-inter-medio	SUVmax PET-inicial	% Δ SUV-max PET-intermedio/PET-inicial	% Δ SUV-max PET-final/PET-intermedio	% Δ SUV-max PET-final/PET-inicial
Mediastino	2	Negativo (FN)	- SUV (mediastino normal: 1)	8,5	-88,23%	+50%	-76,47%
Mediastino	4,7	Mediastino	3,5	4,6	-23,91%	+34,28%	+2,17%
Pulmón D	2	Pulmón D	0,7	2,1	-66,66%	+185,71%	-4,76%
Pulmón I	7	Pulmón I	1	No PET inicial	-	+600%	-
Pulmón D	6,3		-(SUV pulmón normal: 0,3)			+2000%	
Hígado	2		-(SUV hígado normal: 1,2)			+66,66%	
		Mediastino	1,5				
Pulmón D	5	No PET intermedio	-	No PET inicial	-	-	-

Localiz: localización; % Δ SUVmax: porcentaje de diferencia entre SUV máximo; D: derecho; I: izquierdo.

En un caso se había realizado PET-intermedia previa que fue negativa, sin embargo la PET-final fue positiva en el mediastino, compatible con PME y por tanto recaída precoz que motivó el tratamiento con RT (Figura 136).



**Figura 136.** Paciente niña de 14 años con enfermedad de Hodgkin esclerosis nodular estadio IIA y grupo pronóstico 2, con afectación linfática mediastínica (**A**). Las imágenes de la PET-intermedia muestran remisión metabólica completa (**B**). Sin embargo, tras finalizar la primera línea de quimioterapia la PET-final detectó un depósito patológico de <sup>18</sup>FDG en el mediastino anterior izquierdo (**C, D**), por lo que se consolidó con radioterapia mediastínica, y la paciente se encuentra en remisión completa tras 10 años de seguimiento.

Este caso se consideró para el análisis de los resultados como FN de la PET-intermedia y VP en el PET-final (Tabla 115) (Tabla 116).

**Tabla 115.** Eficacia Diagnóstica de la PET-<sup>18</sup>FDG-Final

	CON ENFERMEDAD	SIN ENFERMEDAD	
PET-Final Patológica	4	1	5
PET-Final Negativa	1	40	41
	5	41	46

**Tabla 116.** Resultados de la Eficacia Diagnóstica de la PET-<sup>18</sup>FDG-Final

<b>Sensibilidad:</b>	80,0% (IC95%: 37,6% a 96,4%)
<b>Especificidad:</b>	97,6% (IC95%: 87,4% a 99,6%)
<b>Valor Predictivo Positivo:</b>	80,0% (IC95%: 37,6% a 96,4%)
<b>Valor Predictivo Negativo:</b>	97,6% (IC95%: 87,4% a 99,6%)
<b>Exactitud:</b>	95,7% (IC95%: 85,5% a 98,8%)
<b>Proporción de Falsos Positivos:</b>	2,4% (IC95%: 0,4 a 12,6%)
<b>Proporción de Falsos Negativos:</b>	20,0% (IC95%: 3,6% a 62,4%)

En 12 casos se había realizado una TC diagnóstica para la valoración de la respuesta final al tratamiento (TC-final), obteniendo resultado negativo en 6, patológico en 2 y equívoco en 4.

En los 6 pacientes con la TC-final negativa la PET-final también era negativa y se confirmó el resultado de VN con el seguimiento. En 2 casos con TC-final positiva la PET también era positiva en uno y se confirmó la existencia de enfermedad linfomatosa. En el otro caso la PET-final era negativa, confirmándose en este caso que no existía enfermedad tumoral por lo que se correspondía con un FP de la TC-final. Por último, en las 4 exploraciones TC-final equívocas la PET-final era negativa y se confirmó la ausencia de enfermedad linfomatosa por lo que fueron considerados como FP de la TC-final (Tabla 117) (Tabla 118).

**Tabla 117.** Eficacia Diagnóstica de la TC-Final

	CON ENFERMEDAD	SIN ENFERMEDAD	
<b>TC-Final Patológica</b>	1	5	6
<b>TC-Final Negativa</b>	0	6	6
	1	11	12

**Tabla 118.** Resultados de la Eficacia Diagnóstica de la TC-Final

<b>Sensibilidad:</b>	100,0% (IC95%: 20,7% a 100,0%)
<b>Especificidad:</b>	54,5% (IC95%: 28,0% a 78,7%)
<b>Valor Predictivo Positivo:</b>	16,7% (IC95%: 3,0% a 56,4%)
<b>Valor Predictivo Negativo:</b>	100,0% (IC95%: 61,0% a 100,0%)
<b>Exactitud:</b>	58,3% (IC95%: 32,0% a 80,7%)
<b>Proporción de Falsos Positivos:</b>	45,5% (IC95%: 21,3 a 72,0%)
<b>Proporción de Falsos Negativos:</b>	0,0% (IC95%: 0,0% a 79,3%)

11.2.2.2. Impacto Clínico de la PET-<sup>18</sup>FDG Final

La PET-final tuvo impacto clínico en 16 de los 46 pacientes (34,78%). En un paciente evitó diagnóstico agresivo dado que la TC-final realizada para evaluar la QT era equívoca en abdomen y la PET-final era VN evitando biopsia quirúrgica. En 9 pacientes evitó la instauración de tratamiento (5 casos RT y 4 casos QT). En 2 casos permitió instaurar tratamiento: en uno de ellos se administró RT (20 Gy en mediastino) y en otro QT+TCPH con QT de condicionamiento por detectar LNH refractario. En 2 pacientes la PET-final tuvo impacto clínico por modificación intramodalidad dado que evitó sobreimpresión de las áreas a tratar con RT. En 1 caso la PET-final VN, fue útil dado que fue la única técnica que permitió evaluar la respuesta al tratamiento ya que todos los MDC iniciales fueron negativos para linfoma, evitando tratamiento de intensificación. En un caso de EH PL IIIB grupo pronóstico 3 con afectación retroperitoneal y pélvica al inicio por PET y TC y con PET-intermedia negativa evitó la QT de intensificación (Tabla 119).

**Tabla 119.** PET-final: Impacto Clínico

Tipo Impacto Clínico		Nº Casos
<b>-Evita Diagnóstico Agresivo:</b>		1
<b>-Evita Tratamiento:</b>	-Evita RT:	5
	-Evita QT:	4
<b>-Instaura Tratamiento:</b>	-RT:	1
	-QT+TCPH:	1
<b>-Cambio Intramodalidad:</b>	-RT:	2
	-QT:	2
<b>Total:</b>		16

11.2.2.3. Valor Pronóstico de la PET-<sup>18</sup>FDG Final

De los 46 pacientes con PET-final, todos excepto 3 llegaron a la RC tras la primera línea de tratamiento. Hay dos pacientes sin PET-inicial ni precoz, que presentaron PET-final positiva y se han considerado RMP para el análisis (Tabla 120).

Tres de los 41 pacientes con PET-final negativa presentaron recaída (1 recaída precoz y 2 recaídas tardía) falleciendo dos de los pacientes. La tercera paciente actualmente está viva y libre de enfermedad tras rescate de la recaída tardía. De esos 3 casos con PET-final negativa y que recaen durante el seguimiento, 2 tenían PET-intermedia que era positiva. Por último, uno de los restantes 38 pacientes con PET-final negativa falleció por complicaciones (Tabla 121) (Tabla 122) (Tabla 123).

De los 5 pacientes con PET-final positiva 3 fallecieron por progresión de la enfermedad. Otra paciente había presentado una PET-intermedia previa negativa (considerado para el análisis FN) y ante la PET-final patológica en mediastino se incluyó en el tratamiento de primera línea de RT mediastínica consiguiendo entonces la remisión completa de la enfermedad, y actualmente está viva y libre de enfermedad desde entonces. En el otro caso la PET-final era de probabilidad intermedia de malignidad pero el paciente se encuentra en remisión clínica tras 5,4 años sin tratamiento posterior por lo que se corresponde con 1 FP de la PET-final (Tabla 124).

**Tabla 120. PET-Final: Descripción de la Evolución Clínica**

Resultado de la PET-Final	Situación Clínica tras Tto de Primera línea		Evolución Clínica			
			No Recaída	Recaída	SLE	Éxito
<b>PET-Final RMC</b> (N: 41)	RC tras 1ºL	41	38	3	38	3*
	Refractario	0	-	-	-	-
<b>PET-Final RMP</b> (N: 4)	RC tras 1ºL	1**	1	0	1	0
	Refractario	3	-	-	0	3
<b>PET-Final Positivo***</b> (N: 1)	RC tras 1ºL	1	1	0	1	0
	Refractario	0	-	-	-	-
<b>TOTAL</b>		46	40	3	40	6

\*1 paciente fallecido por complicación.

\*\*FP del PET-final de probabilidad intermedia de malignidad.

\*\*\*PET-intermedia previa: negativa.

Tto: tratamiento. QT: quimioterapia. SLE: supervivencia libre de enfermedad; L: línea de quimioterapia.

**Tabla 121. PET-Final: Valor Pronóstico**

	SIN Recaída	Recaída Precoz	Recaída Tardía	Progresión	Total
<b>PET-Final Negativa</b>	38	1	2	0	41
<b>PET-Final Patológica</b>	2	0	0	3	5

**Tabla 122. PET-final: Mortalidad**

	SLE	Éxito	Total
<b>PET-Final Negativa</b>	38	3*	41
<b>PET-Final Patológica</b>	2	3	5

\*1 paciente con PET-Final negativo muere por complicación.

**Tabla 123. PET-Final Negativa: Recaída/Mortalidad**

Descripción de los casos	Eficacia	Recaída	Éxitus
1 paciente hace recurrencia dx. clínicamente a los 21 meses (dx. por PET a los 16 meses). Viva y LE actualmente	VN	Sí	No
Recurrencia a los 5 años (la PET positiva en 2.006). Falleció 1 año después.	VN	Sí	Sí
Recurrencia a los 3 meses y éxitus por enfermedad a los 16 meses de la PET.	FN	Sí	Sí
Falleció a los 6 meses por complicaciones del tratamiento.	VN	No	Sí*

\*Complicación. Dx.: diagnosticado; LE: libre de enfermedad.

**Tabla 124. PET-Final positiva: Descripción y Evolución Clínica**

4 pacientes con PET-Final Patológica					
Localización PET Patológico	Eficacia	RC tras 1ª Línea Tto	Recurrencia	Éxitus	Causa
Mediastino anterior izquierdo	VP	Sí	No	No	
Mediastino derecho y pulmón derecho.	VP	No		Sí	Progresión
Afectación pulmonar y hepática.	VP	No		Sí	Progresión
Pulmón	VP	No		Sí	Progresión
1 paciente con PET-Final Equívoco					
Abdomen	FP	Sí	No	No	-

En 25 de los 46 pacientes a los que se les hizo PET-final para evaluar la respuesta final a la primera línea de QT, también se había realizado previamente la PET-intermedia. En 22 de estos 25 casos la PET-final era negativa, todos VN. En 15 de ellos ya existía RMC en la PET-intermedia, en 5 casos RMCC y RMP en 2 casos. En las otras 3 exploraciones la PET-final evidenció enfermedad residual (VP), en dos de ellos la PET-intermedia mostraba RMP y en el otro caso era negativa (considerada FN por esta razón tratándose con RT mediastínica de rescate).

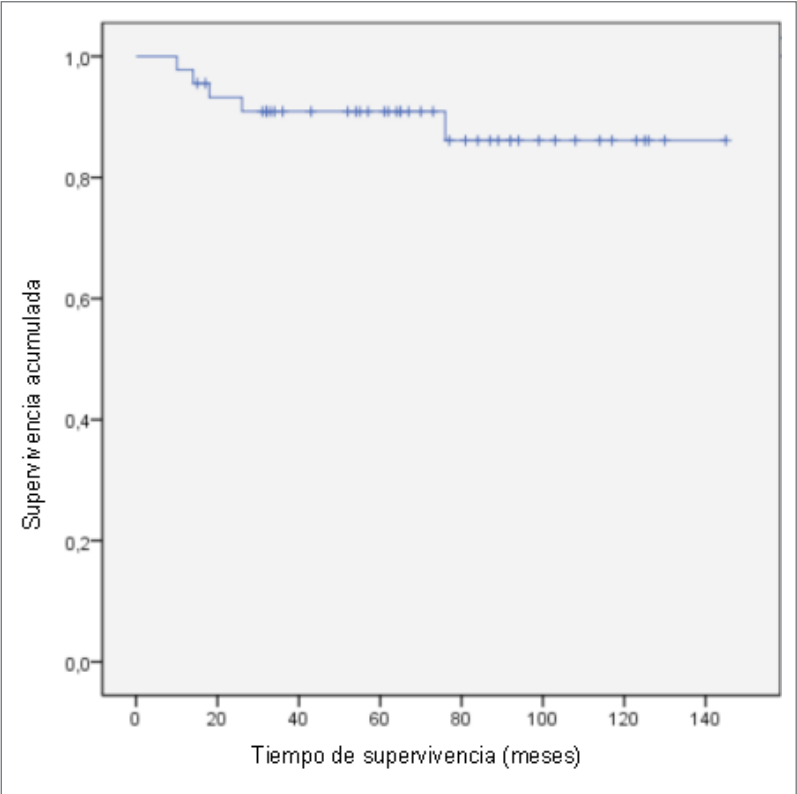
Para el análisis del tiempo de supervivencia no se ha considerado el caso que falleció por complicación (Figura 137).

El promedio de la SLE fue de 66,099 meses (0-145,4), mientras que el promedio de la SG fue de 67,678 meses (10,633-145,4) (Tabla 125).

**Tabla 125. PET-Final: Supervivencia Global (N: 46)**

Promedio SLE	66,099 meses (0-145,4)
Promedio SG	67,678 meses (10,633-145,4)

SLE: supervivencia libre de enfermedad; SG: supervivencia global.



**Figura 137.** PET-final: Función de supervivencia global.

Si analizamos por separado los pacientes con EH y LNH, también se evidencia mayor supervivencia en los pacientes con EH que en los pacientes con LNH (Tabla 126) (Tabla 127):

**Tabla 126.** PET-Final en la Enfermedad de Hodgkin: Supervivencia (N: 24)

Promedio SLE	77,542 meses (0-145,4)
Promedio SG	79,344 meses (14,533-145,4)

SLE: supervivencia libre de enfermedad; SG: supervivencia global.

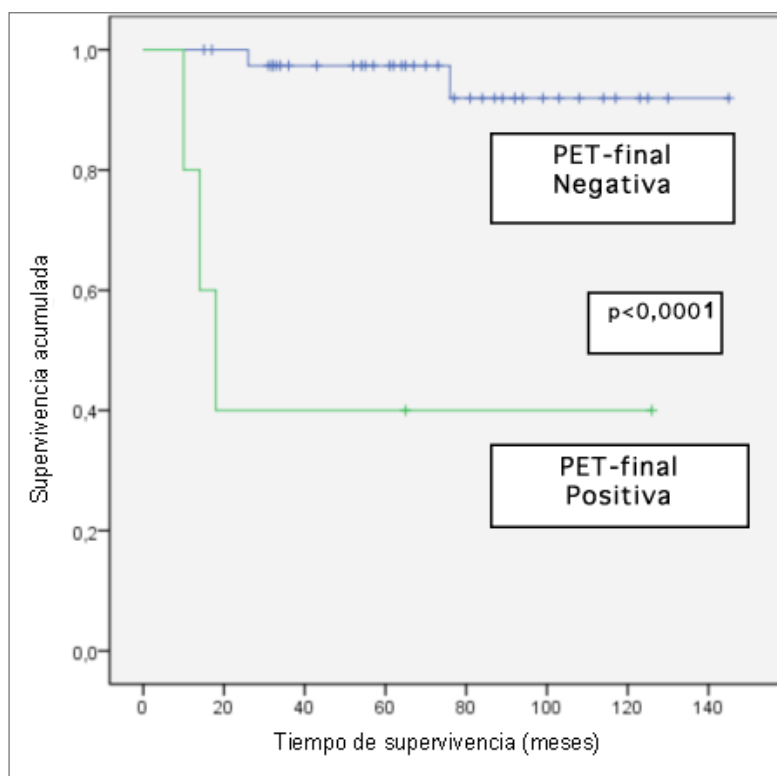
**Tabla 127.** PET-Final en el Linfoma No Hodgkin: Supervivencia (N: 22)

Promedio SLE	53,615 meses (0-117,166)
Promedio SG	54,95 meses (10,633-177,166)

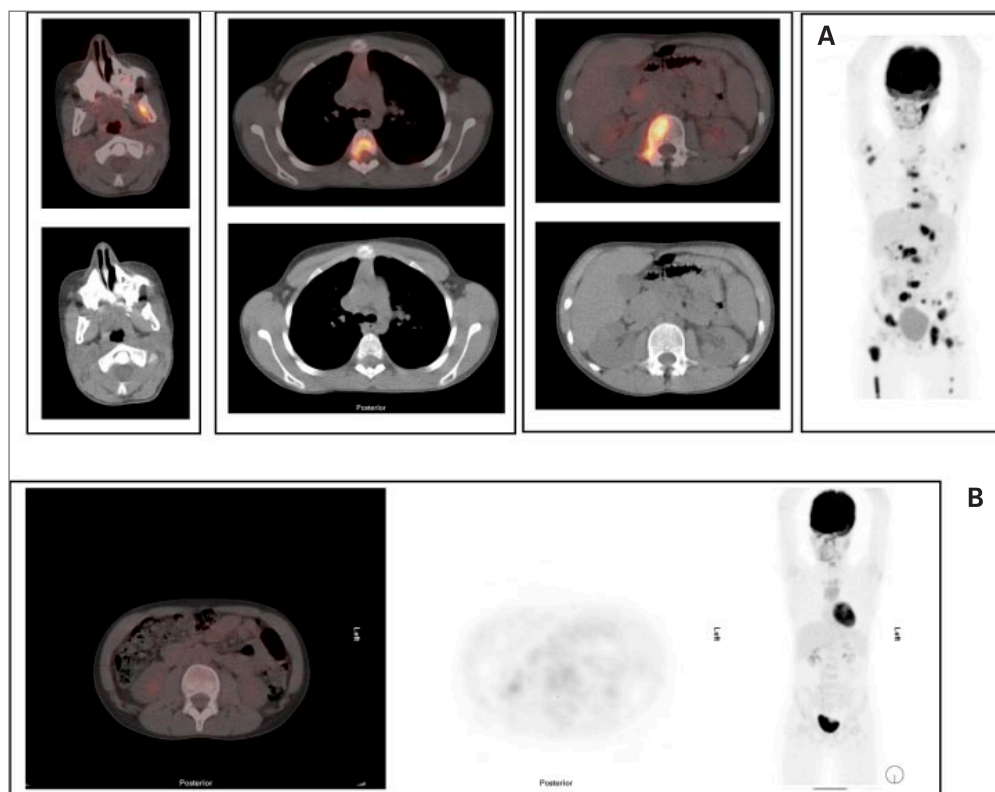
SLE: supervivencia libre de enfermedad; SG: supervivencia global.

En las curvas de Kaplan-Meier se evidencia diferencias significativas entre la SG de los pacientes con la PET-final patológica y aquellos con PET-final negativa ( $p < 0,0001$ ) (Figura 138) (Figura 139):





**Figura 138.** PET-final: Análisis de supervivencia global.



**Figura 139.** Niño de 9 años diagnosticado de linfoma no Hodgkin Burkitt, en estadio IV con extensa afectación de médula ósea/hueso mostrada en la PET-<sup>18</sup>FDG de estadificación inicial (A), con respuesta metabólica completa en la PET-<sup>18</sup>FDG de evaluación final de la quimioterapia de primera línea (B). El paciente sigue en remisión completa tras 6 años de seguimiento.

### 11.3. PET-<sup>18</sup>F DG ANTE SOSPECHA DE RECURRENCIA

Se realizaron 12 exploraciones (6 PET-<sup>18</sup>F DG y 6 PET-<sup>18</sup>F DG/TAC) ante sospecha de recurrencia de la enfermedad linfomatosa, a 6 niños y 6 niñas con una edad media de 11,71 años (3,04-14,21 años), 4 casos por EH y 8 por LNH.

Las características clínico-patológicas se muestran en esta Tabla 128:

**Tabla 128. PET-Recurrencia: Características Clínico-Patológicas**

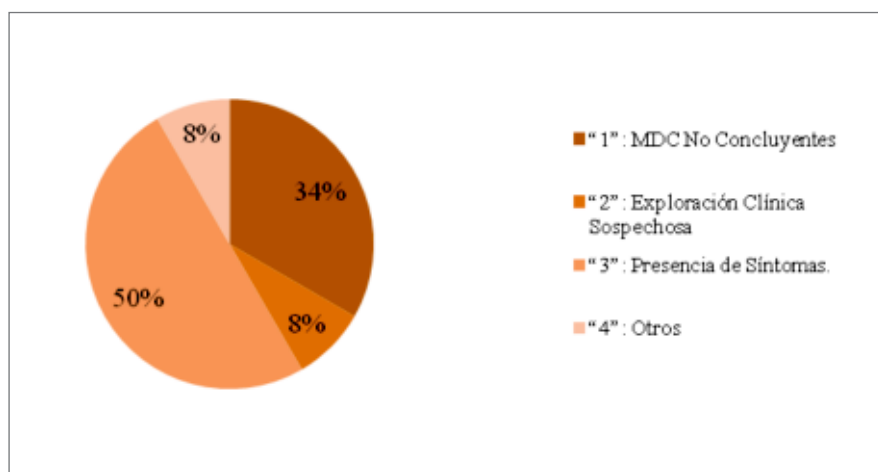
Tipo Histológ.	Subtipo Histológ.	Estadio	Grupo Riesgo	Motivo Solicitud	RC tras 1ª Línea Tto	Recur.	Exitus	SLE (m)	SG (m)
4 EH	3 EN	IIBX	Grupo 2	3	Sí	No	No	65,9	65,9
		IVBX	Grupo 3	1	No	Progr.	Sí	0	18,33
		IXBXS	Grupo 3	3	Sí	No	No	125,36	125,56
	1 PL	IVASX	Grupo 3	1	Sí	Sí	Sí	66,1	76,5
8 LNH	3 LB	III	Grupo 2	1	Sí	No	No	84,06	84,06
		III	Grupo 2	1	Sí	No	No	65,03	65,03
		IV	Grupo 2	3	Sí	Sí	Sí	5	5,3
	2 DCGB	III	Grupo 2	2	Sí	Sí	Sí	7,43	26,16
		III	Grupo 2	3	Sí	No	No	87,3	87,3
	2 LACG T	III	Grupo 2	3	Sí	Sí	Sí*	6,73	7,1
		III	Grupo 3	3	Sí	No	No	52,4	52,4
	1 LL T	IV	Grupo 3	4	Sí	Sí	No	153,16	153,16

\*Exitus por complicación. Histológ.: histológico; Tto: tratamiento; Recur.: recurrencia; SLE: supervivencia libre de enfermedad; SG: supervivencia global; m: meses.

La PET-recurrencia se realizó por MDC no concluyentes o bien por exploración o aparición de síntomas sospechosos, según esta distribución (Tabla 129) (Figura 140):

**Tabla 129. PET-Recurrencia: Motivo Solicitud**

Motivo Solicitud	Nº Pacientes
"1": MDC No Concluyentes	4
"2": Exploración Clínica Sospechosa	1
"3": Presencia de Síntomas.	6
"4": Otros	1
TOTAL:	12



**Figura 140.** PET-recurrencia: Distribución en función de los motivos de solicitud.

### 11.3.1. Eficacia Diagnóstica de la PET-<sup>18</sup>FDG Recurrencia

En 6 pacientes la PET-recurrencia fue negativa y en los otros 6 la PET-recurrencia fue positiva y sospechosa de enfermedad linfomatosa. Ninguno de los pacientes con PET-recurrencia negativa presentaba enfermedad linfomatosa, y tan sólo un paciente con PET-recurrencia positiva fue FP (Tabla 130) (Tabla 131).

**Tabla 130.** Eficacia Diagnóstica de la PET-<sup>18</sup>FDG ante la Sospecha de Recurrencia

	ENFERMEDAD	NO ENFERMEDAD	
PET-recurrencia Patológica	5	1	6
PET-recurrencia Negativa	0	6	6
			12

**Tabla 131.** Resultados de la Eficacia Diagnóstica de la PET-<sup>18</sup>FDG ante la Sospecha de Recurrencia

<b>Sensibilidad:</b>	100,0% (IC95%: 56,6% a 100,0%)
<b>Especificidad:</b>	85,7% (IC95%: 48,7% a 97,4%)
<b>Valor Predictivo Positivo:</b>	83,3% (IC95%: 43,6% a 97,0%)
<b>Valor Predictivo Negativo:</b>	100,0% (IC95%: 61,0% a 100,0%)
<b>Exactitud:</b>	91,7% (IC95%: 64,6% a 98,5%)
<b>Proporción de Falsos Positivos:</b>	14,3% (IC95%: 2,6 a 51,3%)
<b>Proporción de Falsos Negativos:</b>	0,0% (IC95%: 0,0% a 43,4%)

En 8 de los 12 pacientes con sospecha de recurrencia se practicaron MDC: 6 BMO, 5 ecografías de abdomen, 5TC, 4 punción del LCR, 2 series óseas y 2 GG óseas.

En 2 pacientes los MDC eran negativos, en 3 los MDC eran patológicos y sospechosos de recurrencia y en los otros 3 eran equívocos. En los resultados de su eficacia clínica en su conjunto (Tabla 132 y Tabla 133) destacan los 3 FP de los 4 pacientes con MDC equívocos/sospechosos y 2 FN de los 4 pacientes con MDC negativos.

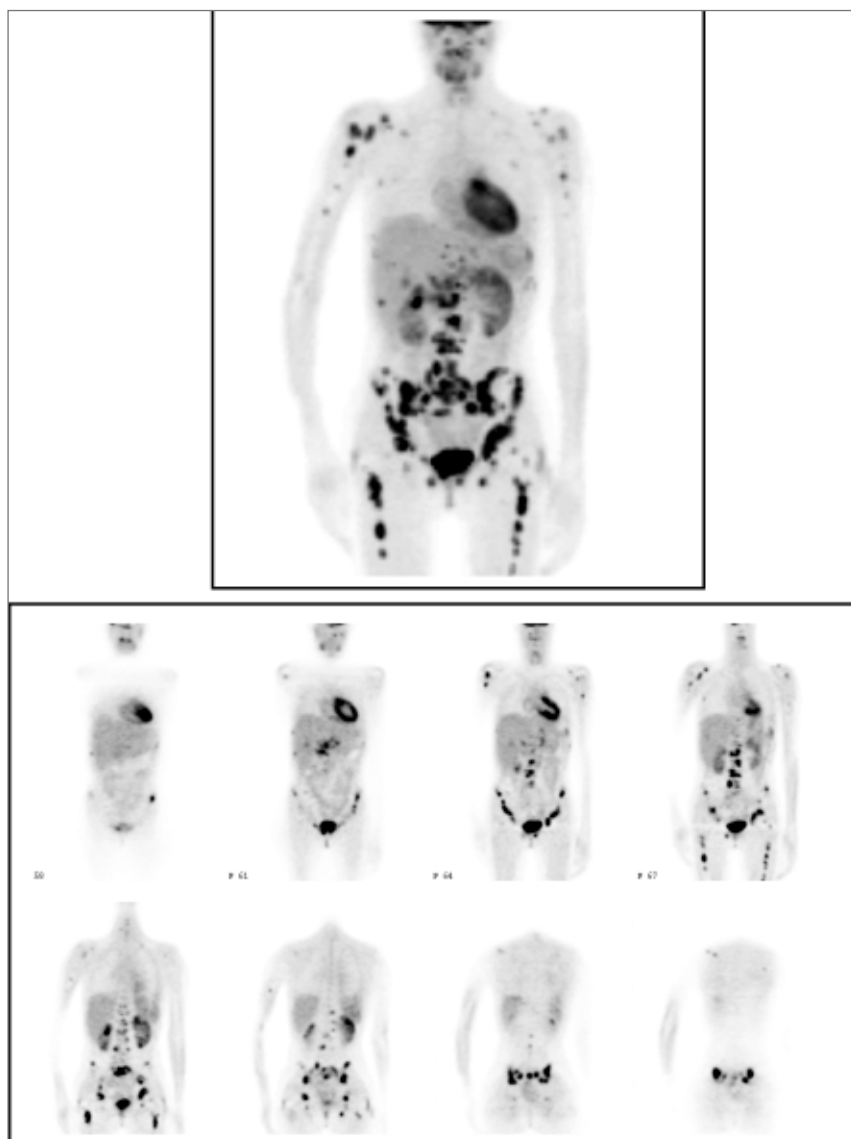
**Tabla 132.** Eficacia Diagnóstica de los MDC ante la sospecha de Recurrencia de Linfoma

	ENFERMEDAD	NO ENFERMEDAD	
MDC-Recurrencia Patológicos	1	3	4
MDC-Recurrencia Negativos	2	2	4
	3	5	8

**Tabla 133.** Resultados de la Eficacia Diagnóstica de los MDC ante la sospecha de Recurrencia de Linfoma

Sensibilidad:	33,3% (IC95%: 6,1% a 79,2%)
Especificidad:	40,0% (IC95%: 11,8% a 76,9%)
Valor Predictivo Positivo:	25,0% (IC95%: 4,6% a 69,9%)
Valor Predictivo Negativo:	50,0% (IC95%: 15,0% a 85,0%)
Exactitud:	37,5% (IC95%: 13,7% a 69,4%)
Proporción de Falsos Positivos:	60,0% (IC95%: 23,1 a 88,2%)
Proporción de Falsos Negativos:	66,7% (IC95%: 20,8% a 93,9%)

Presentamos un caso de una paciente que había sido tratada con QT, TCPH y RT mediastínica por persistencia de enfermedad mediastínica y pulmonar derecha, presentando posteriormente un cuadro de aspergilosis pulmonar sin mejoría clínica a pesar del tratamiento antimicrobiano. La TC tóraco-abdominal sólo mostraba lesiones residuales fibróticas pulmonares y de aspergilosis pulmonar en remisión, mientras que la BMO, GG ósea, y la serie ósea fueron negativas. Ante la sospecha de recurrencia se realizó la PET-<sup>18</sup>FDG que mostró PME con extensa afectación linfática infradiaphragmática, así como esplénica, hepática, de MO y en ambos parénquimas renales, con un SUV máximo de 6.2. La paciente falleció a los 2 meses (Figura 141).



**Figura 141.** Paciente niña de 13 años con antecedentes de enfermedad de Hodgkin esclerosis nodular estadio IVB grupo de riesgo 3 tratada con quimioterapia, trasplante autólogo de médula ósea y radioterapia mediastínica. Presenta fiebre crónica sin lesiones patológicas de enfermedad linfomatosa en técnicas diagnósticas convencionales. La imagen volumétrica y cortes coronales de la PET-<sup>18</sup>FDG mostró recurrencia de la enfermedad con afectación extensa linfática abdominal, de médula ósea, así como en bazo e hígado (SUV máximo: 6,2).

### 11.3.2. Impacto Clínico de la PET-<sup>18</sup>FDG Recurrencia

En 7 de los 12 pacientes a los que se les había realizado PET-recurrencia ésta ayudó al manejo diagnóstico-terapéutico de su enfermedad lo que supone un impacto clínico en el 58,33% de los pacientes (Tabla 134).

**Tabla 134.** PET-Recurrencia: Impacto Clínico

Tipo Impacto		Nº Casos
-Evita Diagnóstico Agresivo:		5
-Instaura Tratamiento:	- QT:	2
Total:		7

QT: quimioterapia.

### 11.3.3. Valor Pronóstico de la PET-<sup>18</sup>FDG Recurrencia

De los 12 pacientes con PET-recurrencia, todos excepto uno habían alcanzado la RC tras la primera línea de tratamiento. Ocho tenían PET-inicial, 5 PET-intermedia y 9 PET-final. En 5 de los 12 casos se había realizado PET-inicial, PET-intermedio y PET-final.

De los 6 pacientes con PET-recurrencia negativa ninguno presentó recaída de la enfermedad ni falleció, encontrándose todos libres de enfermedad.

De los 6 pacientes con PET-recurrencia positiva, uno se correspondía con enfermedad linfomatosa refractaria al tratamiento, dado que se le había realizado previamente PET inicial, intermedio y final sin que en ninguno de ellos hubiera remitido totalmente la enfermedad, falleciendo la paciente por progresión de la enfermedad. En otros 4 casos se confirmó la recurrencia, 2 fallecieron por progresión de la enfermedad linfomatosa, otro falleció por complicaciones, mientras que el último paciente está vivo y libre de enfermedad tras tratamiento de rescate. El último caso se corresponde con el FP de la PET-recurrencia, que hizo una recurrencia tardía de la enfermedad y falleció por este motivo (Tabla 135) (Tabla 136) (Tabla 137).

**Tabla 135.** PET-Recurrencia: Descripción de la Evolución Clínica

Resultado de la PET-final	Situación Clínica tras Tto de Primera línea		Evolución Clínica			
			No Recaída	Recaída	SLE	Éxito
<b>PET-Recurrencia Negativa</b> (N: 6)	RC tras 1ºL	6	6	0	6	0
	Refractario	0	-	-	-	-
<b>PET-Recurrencia Patológica</b> (N: 6)	RC tras 1ºL	5	0	5	1	4*
	Refractario	1	-	-	0	1
		12	6	5	7	5

\*1 paciente fallecido por complicación.

Tto: tratamiento. QT: quimioterapia. SLE: supervivencia libre de enfermedad; L: línea de quimioterapia.

**Tabla 136.** PET-Recurrencia: Valor Pronóstico

	No Recaída	Recaída	Progresión	Total
<b>PET-Recurrencia Negativa</b>	6	0	0	6
<b>PET-Recurrencia Patológica</b>	0	5	1	6

**Tabla 137.** PET-Recurrencia: Mortalidad

	Vivo (libre enfermedad)	Éxitus	Total
<b>PET-Recurrencia Negativa</b>	6	0	6
<b>PET-Recurrencia Patológica</b>	1	5*	6

\*1 paciente fallecido por complicación.

Para el análisis del tiempo de supervivencia no se ha considerado el caso que falleció por complicación.

El promedio de la SLE fue de 59,88 meses (0-153,16 meses), mientras que el promedio de la SG fue de 63,89 meses (5,3-153,16 meses) (Tabla 138).

**Tabla 138.** PET-Recurrencia: Supervivencia (N: 12)

<b>Promedio SLE</b>	59,88 meses (0-153,16)
<b>Promedio SG</b>	63,89 meses (5,3-153,16)

SLE: supervivencia libre de enfermedad; SG: supervivencia global.

Si analizamos por separado los pacientes con EH y LNH, se evidencia mayor supervivencia en los pacientes con EH que en los pacientes con LNH (Tabla 139) (Tabla 140):

**Tabla 139.** PET-Recurrencia. Enfermedad de Hodgkin: Supervivencia (N: 4)

<b>Promedio SLE</b>	64,34 meses (0-125,36)
<b>Promedio SG</b>	71,525 meses (18,33-125,36)

SLE: supervivencia libre de enfermedad; SG: supervivencia global.

**Tabla 140.** PET-Recurrencia. Linfoma No Hodgkin: Supervivencia (N: 8)

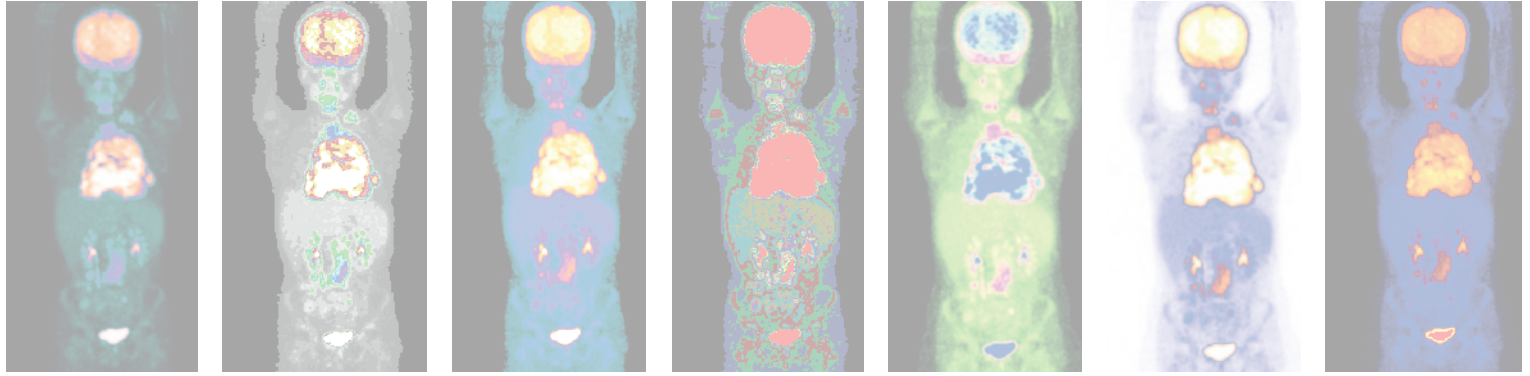
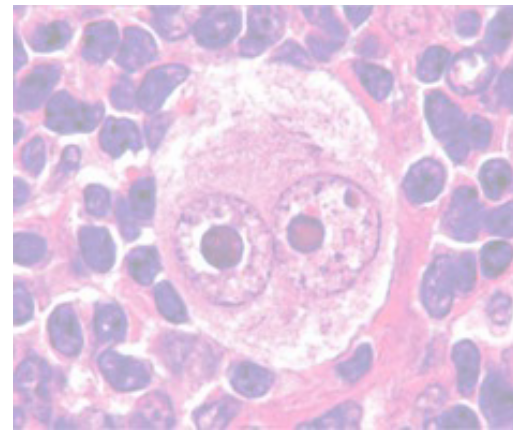
<b>Promedio SLE</b>	57,64 meses (5-153,16)
<b>Promedio SG</b>	60,066 meses (5,3-153,16)

SLE: supervivencia libre de enfermedad; SG: supervivencia global.

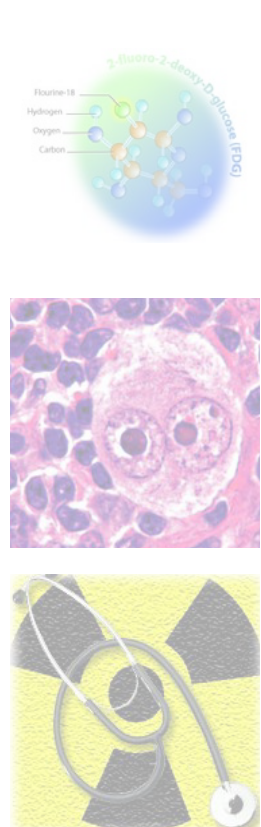
Hasta aquí hemos descrito los resultados obtenidos en nuestra serie de casos, que como ya veremos en la discusión son muy alentadores y reflejan la utilidad de la PET-<sup>18</sup>FDG en los pacientes pediátricos con linfoma.







## V. DISCUSIÓN





# 1. ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS Y CLÍNICOS DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO

---

## 1.1. CONSIDERACIONES GENERALES

Dado que los criterios de selección de este trabajo han incluido la población pediátrica de 4 provincias andaluzas, lo que supone una población global de 726.086 habitantes menores de 15 años, podemos decir que los resultados obtenidos de dicha población tienen una solidez importante<sup>198</sup>. A continuación analizamos más detalladamente los aspectos generales de incidencia, sexo y edad.

### 1.1.1. Incidencia

En nuestra población constituida por los habitantes en edad pediátrica (0-14 años) de las provincias de Sevilla, Cádiz, Huelva y Jaén, se ha constatado una incidencia de 58 casos nuevos en el periodo de tiempo desde octubre del 2002 a febrero del 2012, lo cual supone una incidencia de 10,29 casos por millón de personas (de 0-14 años) por año. Este dato es inferior a la incidencia de linfomas pediátricos descrita por Parkin en España en 1998 durante el periodo de tiempo entre 1980-1991 con un tasa ajustada por millón del 19,5<sup>199</sup>, y esto puede ser debido a que en nuestra serie se incluyen sólo aquellos casos que han sido derivados a nuestro hospital y a los que se les indicó una exploración PET-<sup>18</sup>FDG.

### 1.1.2. Sexo

Por su parte dado que la distribución por sexos en nuestra serie es del 69% y 31%, respectivamente niño y niña, constatando el claro predominio del sexo masculino descrita en la literatura en los linfomas pediátricos con una distribución por sexo de 2-3:1 (niño:niña)<sup>199</sup>.

Sin embargo, en la EH el predominio masculino ocurre en el intervalo de edad de < de 9 años, frente al claro predominio en todos los intervalos de edad que se constata en el LNH, coincidiendo con otras publicaciones<sup>200</sup>.

Así en nuestra serie, de la misma forma y coincidiendo con otros registros españoles<sup>201</sup>, cuando analizamos el sexo en función del tipo histológico, prácticamente se igualan las proporciones niño:niña en la EH, mientras que 26 de los 31 LNH fueron niños, a expensas sobre todo del LNH tipo Burkitt ya que los 14 casos de este subtipo fueron niños.

### 1.1.3. Edad

El intervalo de edad de presentación más frecuente de la enfermedad en nuestro grupo de pacientes, fue el comprendido entre los 10 y 13 años, con un 63,8% de pacientes con este periodo de edad diagnosticados de algún tipo de linfoma. Esto fue especialmente relevante en los pacientes diagnosticados de EH, mientras que la incidencia del LNH varió menos con la edad que la EH, coincidiendo con lo descrito en otras publicaciones<sup>200, 202</sup>.

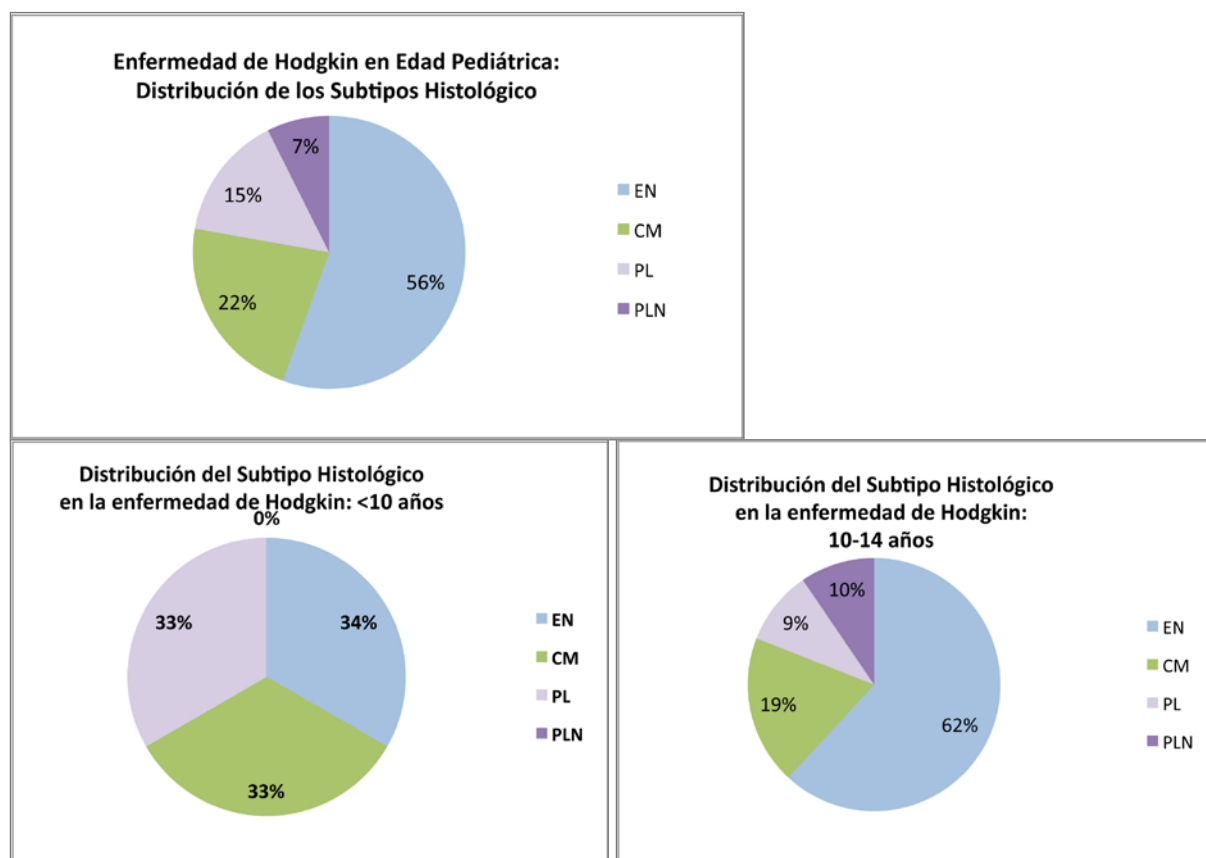
En conclusión de este modo en términos generales la población de este trabajo no ha mostrado ser diferente de forma significativa de las poblaciones descritas para estas patologías tal y como se muestra en distintas publicaciones<sup>9, 203, 204</sup>.

## 1.2. TIPIFICACIÓN HISTOLÓGICA

Al igual que en distintas series publicadas, nuestra población presenta una incidencia ligeramente superior del LNH (53%) frente a la incidencia de la EH, especialmente en niños menores de 10 años<sup>200</sup>.

### 1.2.1. Subtipos Histológicos de la Enfermedad de Hodgkin

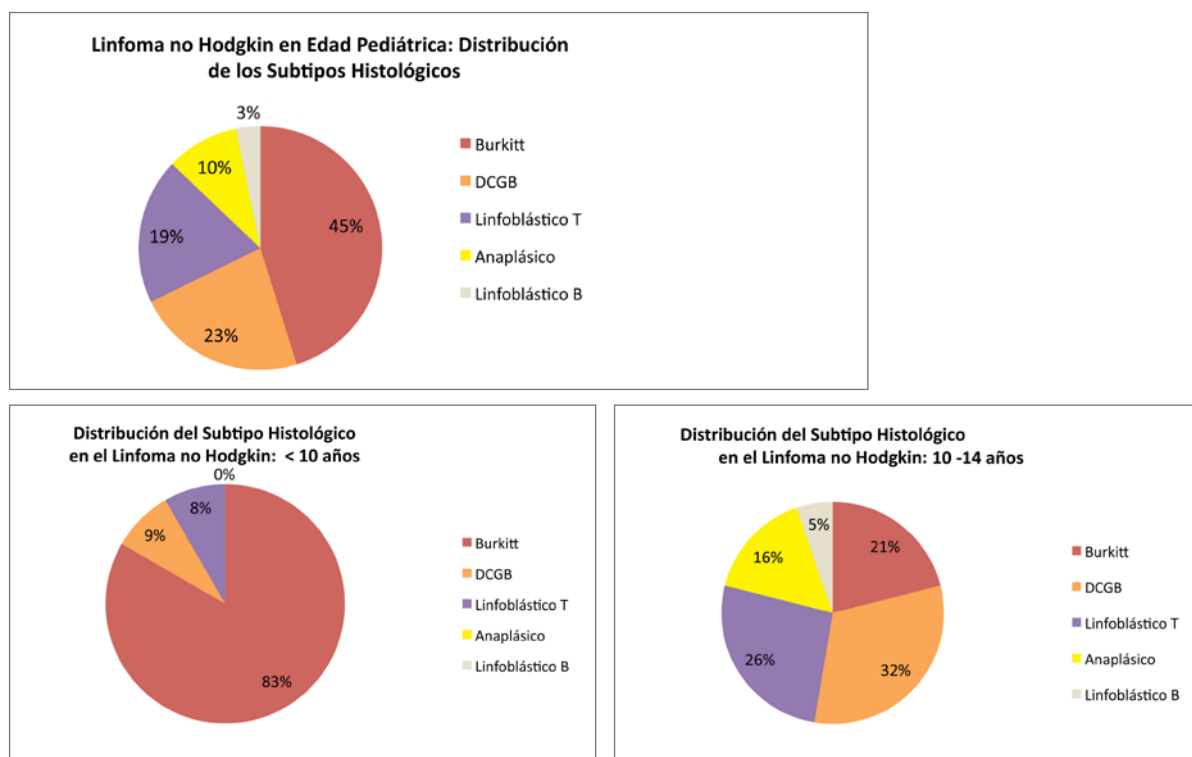
En nuestra serie las frecuencias relativas de los subtipos celularidad mixta y esclerosis nodular presentan relación con la edad, dado que el subtipo esclerosis nodular fue predominante en niños mayores de 10 años (62%), mientras que la frecuencia relativa del subtipo celularidad mixta fue del 19% en niños mayores de 10 años frente al 33% en los menores a dicha edad (Figura 142), lo que coincide igualmente con lo publicado<sup>200</sup>.



**Figura 142.** Enfermedad de Hodgkin: Distribución de los subtipos histológicos en función de la edad.

### 1.2.2. Subtipos Histológicos del Linfoma No Hodgkin

En el heterogéneo grupo de tumores integrados en el LNH, el subtipo Burkitt predomina en los niños menores de 15 años, a diferencia del subtipo histológico difuso de células grandes B, más frecuente en los adolescentes entre 15 y 19 años<sup>200</sup>. Esta tendencia también se pone de manifiesto dentro de nuestra población (Figura 143).



**Figura 143.** Linfoma no Hodgkin: Distribución de los subtipos histológicos en función de la edad.

### 1.3. MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los pacientes con EH de nuestro estudio han presentado síntomas B (fiebre inexplicable, sudoración nocturna o pérdida de peso superior al 10%) en el 44% de los casos, cifra superior a la descrita por algunos autores del 25% al 30%<sup>9,205</sup>, aunque sí se aproxima a los obtenidos por F. Bazzeh y col. (39%)<sup>206</sup>.

### 1.4. EVOLUCIÓN

En nuestra serie la SG fue del 79,3%, mientras que la SG por grupos de índice pronóstico fue del 100%, 81,08% y del 68,75%, respectivamente para los grupos favorable, intermedio y desfavorable.

#### 1.4.1. Enfermedad de Hodgkin

La supervivencia relativa global a los 5 años en la Base de datos SEER (2002-2008) fue del 84,7% para la EH, mostrando que los pacientes pediátricos y adolescentes tenían una supervivencia significativamente superior a los adultos (tasa de supervivencia a los 5 años: 96%±0,4% vs 88%±0,3%,  $p < 0,001$ , respectivamente)<sup>206</sup>. La tasa de

respuesta tras QT de intensificación y TCPH en pacientes pediátricos con enfermedad refractaria o recurrencia de EH es de aproximadamente el 70% con una SG a los 5 años aproximadamente del 50%-68%<sup>207, 208</sup>.

Aunque los ensayos clínicos recientes para pacientes pediátricos y adultos con EH muestran unas tasas de SG a los 5-10 años superior al 90%, sin embargo estos resultados exitosos se ven afectados negativamente por la mortalidad tardía secundaria a la terapia, especialmente en la edad pediátrica, adolescentes y adultos jóvenes<sup>209, 210</sup>.

De forma específica la SG en nuestro estudio para la EH fue del 88,89%, con una supervivencia para los pacientes de los grupos de índice pronóstico 1 y 2 del 100%, mientras que en el grupo 3 fue del 75%. Estos resultados están en consonancia con los resultados de los ensayos clínicos recientes en pacientes pediátricos, que se muestran en la Tabla 141<sup>84, 89, 211-217</sup>.

**Tabla 141.** Resultados de Ensayos Clínicos del Grupo Cooperativo de Linfoma de Hodgkin Pediátrico. COG 2013: Enfermedad de Hodgkin<sup>203</sup>

Grupo de Estudio	Estudio	Grupo de Riesgo	Nº Reclutados	Resultado
COG	C5942 <sup>211</sup>	Todos	826	SLE a los 10 años: 83,5±1,3%
				SG a los 10 años: 92,5±1%
	C59704 <sup>89</sup>	Alto	98	SLE a los 5 años: 94±2,4%
				SG a los 5 años: 97±1,9%
	P9426 <sup>217</sup>	Bajo	225	SLE a los 8 años: 86,3±1,4%
				SG a los 8 años: 96,5±3,5%
	P9425 <sup>212</sup>	Intermedio/Alto	216	SLE a los 5 años: 84±3%
				SG a los 5 años: 95±2%
	AHOD0431 <sup>84</sup>	Bajo	278	SLE a los 4 años: 79,8±2,6%
				SG a los 4 años: 99,4±0,6%
Euronet/Alemán	GPOH-2002 <sup>214</sup>	Todos	573	SLE a los 5 años: 89±1,4%
				SG a los 5 años: 97,4±0,7%
St. Jude/Stanford/Dana Farber	HOD99 <sup>215, 216</sup>	Bajo	88	SLE a los 2 años: 90,8±6,1%
		Intermedio y Alto	141	SLE a los 3 años: 79±4%
				SG a los 5 años: 97±2%

COG: Children's Oncology Group's (Grupo de Oncología Pediátrica); SLE: supervivencia libre de enfermedad; SG: supervivencia global.



### 1.4.2. Linfoma No Hodgkin

Con los tratamientos actuales basados en los distintos subtipos histológicos, la tasa de curación en los pacientes pediátricos con LNH oscila entre el 70% y el 90%, incluso para enfermedad diseminada. En nuestra serie la SG en los pacientes con LNH fue del 70,97%, con una tasa de SG en el grupo de índice pronóstico 1 del 100%, en el grupo 2 del 73,08% y en el grupo 3 del 60%.

Actualmente, la SG del LNH tipo Burkitt es superior al 85%, independientemente del estadio, a excepción de los pacientes con afectación del SNC donde la SLE es de aproximadamente el 80%<sup>218</sup>. Niveles altos de LDH al diagnóstico, anomalías citogenéticas (7q, 13q-, y duplicación parcial de 1q) y una respuesta subóptima al tratamiento inicial de citorreducción, empeoran el pronóstico. En nuestra serie la SG en el LNH tipo Burkitt fue del 85,2%.

La SG a los 5 años en pacientes pediátricos y adultos jóvenes con LNH DCG B es de aproximadamente 90%. En mujeres empeora el pronóstico el reordenamiento c-myc, el LNH mediastínico primario de células B y presentar niveles de LDH > 500 U/L<sup>47</sup>. En nuestra serie la SG en el LNH DCG B fue del 42,86%, aunque este dato no tiene valor estadístico debido al reducido número de casos y a que uno de los pacientes falleció por causa no tumoral. Los niveles de LDH al diagnóstico de la enfermedad en esos cuatro pacientes fueron superiores a 500 U/L (1.743 U/L, 731 U/L, 1.373 U/L y 2.204 U/L, respectivamente), sin que tengamos información sobre el reordenamiento c-myc.

En el LNH anaplásico de células grandes la tasa de supervivencia oscila del 70% al 85% independientemente del tratamientos, quedando todavía por definir el tratamiento óptimo en este subtipo histológico<sup>219, 220</sup>. En nuestra serie la SG en este subtipo histológico fue del 66,67%, falleciendo un paciente mientras que los otros dos permanecen libres de enfermedad.

El LNH linfoblástico presenta una tasa de supervivencia superior al 90% cuando la enfermedad se presenta en estadios limitados y superior al 80% para la enfermedad en estadio avanzado<sup>221</sup>, empeorando el pronóstico la afectación del SNC. En nuestra serie de 7 casos de linfoma linfoblástico la SG fue de 71,43%, permaneciendo libres de enfermedad 5 de los 6 pacientes con LNH linfoblástico T y falleciendo el paciente con LNH linfoblástico de células B precursoras.

Así en nuestra serie la SG se encuentra dentro del rango de supervivencia descrito en distintas series. El análisis por subtipos destaca una baja SG en los pacientes con LNH DCG B, que puede ser debido al pequeño número de pacientes cuando analizamos por subtipos histológicos (7 pacientes con LNH DCG B).



## 2. DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS

### 2.1. ANÁLISIS DE LA VALIDEZ DIAGNÓSTICA

#### 2.1.1. Estadificación Inicial

El desarrollo de nuevos agentes quimioterápicos para el tratamiento de la EH y del LNH, ha permitido que actualmente la tasa de curación en los pacientes pediátricos sea muy alta<sup>206, 222</sup>. Esto hace muy importante el conocimiento con la mayor exactitud posible de la extensión de la enfermedad, tanto en el momento del diagnóstico inicial, como durante toda la evolución de la enfermedad, a fin de poder elegir el tratamiento más adecuado en cada situación y administrarlo de forma precoz, para intentar conseguir la RC de la enfermedad.

Los métodos diagnósticos convencionales de estadificación inicial y re-estadificación son la TC tórax-abdomen-pélvis, la RMN abdomino-pélvica, la ecografía abdominal, la GG con <sup>67</sup>Ga y la BMO. Son bien conocidas las limitaciones de las técnicas morfológicas, debido a que el diagnóstico de benignidad-malignidad se basa en criterios de homogeneidad y de tamaño, y sin embargo se ha descrito que nódulos menores de 10 mm pueden estar afectados por micrometástasis hasta en el 20% mientras que nódulos linfáticos con diámetro axial mayor de 10 mm pueden estar libres de enfermedad tumoral<sup>223</sup>. La eliminación fisiológica del radiotrazador <sup>67</sup>Ga por el intestino disminuye la utilidad de la GG con <sup>67</sup>Ga en la región abdominal, lo que unido a su baja resolución espacial y a la alta dosis de radiación que recibe el paciente, hace que sea una técnica de uso limitado en los pacientes pediátricos<sup>224, 225</sup>.

La PET-<sup>18</sup>FDG ha demostrado su alto rendimiento diagnóstico en la estadificación inicial de pacientes adultos con EH y LNH de grado intermedio y alto, siendo más sensible y específica que la TC diagnóstica de forma que se ha demostrado captación patológica de la FDG en nódulos linfáticos de tamaño normal y en órganos sin alteraciones morfológicas, al igual que nódulos linfáticos benignos aumentados de tamaño que no acumulan FDG<sup>226</sup>. Así distintos estudios muestran una sensibilidad y especificidad de la PET-<sup>18</sup>FDG en la estadificación inicial mayor del 90%, superior a la eficacia diagnóstica de la TC con contraste<sup>227, 228</sup>. Schaefer y col.<sup>226</sup> presentaron una sensibilidad de la PET-<sup>18</sup>FDG/TAC y de la TC con contraste, para la enfermedad linfática en la EH y en el LNH agresivo del 94% y 88% y una especificidad del 100% y 86%, respectivamente. Para la afectación extranodal la sensibilidad de la PET-<sup>18</sup>FDG/TAC fue muy superior a la de la TC diagnóstica (88% frente al 50%), mientras que la especificidad fue similar (100% frente al 90%). Los autores también destacan que la TC con contraste es una prueba diagnóstica valiosa para diferenciar entre los ganglios linfáticos y los vasos y las asas intestinales en el abdomen y en la pelvis. Como consecuencia la PET-<sup>18</sup>FDG se ha convertido

en una herramienta diagnóstica con impacto clínico en esta condición clínica, ya que modifica el estadio de la enfermedad entre el 20% y el 40% y modifica el tratamiento en el 5% y el 15% de los pacientes<sup>229-238</sup>.

Los datos disponibles son más limitados en pacientes pediátricos<sup>182, 239</sup>, si bien los resultados son prometedores describiéndose un impacto clínico global en niños con linfoma de hasta el 30-35%<sup>240</sup>. En el estudio de la concordancia entre los hallazgos de la PET-<sup>18</sup>FDG y el resto de los MDC, en el análisis de lesiones por regiones en la estadificación inicial de la EH y el LNH, encontramos que de las 1.107 regiones comparadas (738 nodales y 369 extranodales), 163 regiones (143 nodales y 20 extranodales; 14,7%) fueron concordantemente positivas y 861 regiones (526 nodales y 335 extranodales; 77,7%) fueron concordantemente negativas. De esta manera la concordancia global por regiones fue del 92,50%. En 83 regiones hubo hallazgos discordantes (69 nodales y 14 extranodales; 7,4%): 74 hallazgos (61 nodales y 13 extranodales; 6,7%) fueron positivos en la PET-<sup>18</sup>FDG y negativos en los MDC mientras que 9 hallazgos (8 nodales y 1 extranodal; 0,8%) fueron positivos en los MDC y negativos en la PET-<sup>18</sup>FDG. Estos resultados están en concordancia con otros estudios que analizaron la eficacia diagnóstica de la PET-<sup>18</sup>FDG por regiones en la estadificación inicial de los linfomas pediátricos<sup>241-243</sup>. Destacamos por similitud con nuestros resultados el estudio de S. Hermann y col.<sup>241</sup> que también encontraron una concordancia positiva y negativa del 14% y 78%, respectivamente, y una discordancia en el 7% de las regiones, si bien en este estudio no se distribuyen de igual manera los hallazgos discordantes ya que encontraron que sólo en un 4% de regiones la PET-<sup>18</sup>FDG fue positiva con TC negativa, lo cual podría explicarse porque en este trabajo publicado en 2005 se debió utilizar un tomógrafo PET con menor resolución espacial que los nuevos tomógrafos, especialmente los tomógrafos híbridos PET/TAC. Los resultados de otros estudios como el de Hernández-Pampaloni y col.<sup>243</sup>, que publicaron valores de concordancia y discordancia, fueron bastante aproximados a los nuestros (89% y 11%, respectivamente), pero cabe destacar cómo la distribución de porcentajes es diferente. Así en nuestro estudio la concordancia positiva (14,7%) es superior a la descrita por Hernández-Pampaloni (4%), mientras que en las regiones con resultados discordantes, éste encontró un mayor porcentaje de lesiones PET-<sup>18</sup>FDG negativas y TC positiva (7%) que en nuestra experiencia (0,8%). Esta diferencia es lógica, si tenemos en cuenta que en nuestra valoración por regiones, sólo hemos incluido los estudios PET-<sup>18</sup>FDG de estadificación inicial, mientras que en el estudio de Hernández-Pampaloni se incluyen estudios de re-estadificación con masas residuales fibrosas evidenciadas sólo en las técnicas morfológicas.

En nuestro estudio se pone de manifiesto que la PET-<sup>18</sup>FDG presenta mayor exactitud diagnóstica para la estadificación inicial de los linfomas en pacientes pediátricos, frente al resto de MDC, lo cual coincide con lo publicado por otros autores, si bien las diferencias con la exactitud de la TC es pequeña<sup>243-245</sup>. Sin embargo, las diferencias en nuestro estudio no son tan llamativas (exactitud de la PET-<sup>18</sup>FDG: 99,4%; exactitud de los MDC: 93,1%), porque como ya hemos comentado sólo se ha incluido la estadificación inicial, y además nuestra comparación de los resultados de la PET-<sup>18</sup>FDG no se

hace solamente con los hallazgos de la TC, sino con el total de los MDC usados para la estadificación de los linfomas (TC, RMN, Eco, Rx, GG ósea, GG  $^{67}\text{Ga}$  y BMO). Resultados más similares a los nuestros han sido publicados por Kabickova E. y col.<sup>246</sup>, que comparan la eficacia clínica de la PET- $^{18}\text{F}$ FDG con el resto de los MDC en la estadificación inicial de EH en 55 pacientes en edad pediátrica y en la adolescencia. La exactitud de la PET- $^{18}\text{F}$ FDG fue del 96,7% frente al 87,5% de los MDC, con tan sólo 2 FN, por pequeñas lesiones en el parénquima pulmonar. En 2006 Miller y col.<sup>247</sup> presentaron una sensibilidad, especificidad, VPP y VPN del 99%, 100%, 100%, y 86%, respectivamente, mientras que la TC presentó unos valores del 80%, 23%, 92%, y 7%. Por último, en un estudio más reciente en el que se usó un tomógrafo PET/TAC, Kevin London y col.<sup>248</sup> también comparan la PET/TAC con todos los MDC y encontraron una sensibilidad, especificidad y exactitud de la PET/TAC del 95,9% (IC95%: 89,2%–98,7%), 99,7% (IC95%: 99,4–99,8%) y 99,6% (IC95%: 99,3–99,8%), frente a 70,1% (59,8%–78,8%), 99,0% (98,6%–99,3%) y 98,3% (97,9%–98,7%), de los MDC, respectivamente. Estos resultados son muy similares a los de nuestro trabajo, y a pesar de que Kevin London y col. no incluyen sólo estudios PET/TAC de estadificación inicial, coinciden en un aumento de sensibilidad de la PET- $^{18}\text{F}$ FDG frente a los MDC.

En nuestro estudio la PET- $^{18}\text{F}$ FDG para la estadificación inicial identificó más lesiones linfomatosas en el 51,2% de los casos (21/41 pacientes), en contraste los MDC revelaron lesiones linfomatosas no detectadas en la PET- $^{18}\text{F}$ FDG en sólo 5 casos (12,1%). Estos valores son superiores a los descritos por Kabickova y col.<sup>246</sup>, que en su estudio publicaron unas cifras del 34% y 5%, respectivamente. Además, en nuestro estudio la PET- $^{18}\text{F}$ FDG diagnosticó correctamente en 2 casos lesiones que eran FP de los MDC. En otros 3 casos se detectaron lesiones linfomatosas en ambas modalidades que solamente eran positivas en una de ellas. Existe una alta coincidencia de nuestros resultados con los del trabajo de Kabickova y col.<sup>246</sup>, en que la PET- $^{18}\text{F}$ FDG presenta una sensibilidad significativamente mayor para la estadificación nodal en el 29,27% (12/41) de los casos (28% en el trabajo de Kabichova) que para las lesiones extranodal. Así la PET- $^{18}\text{F}$ FDG mejoró la estadificación extranodales en el 21,95% (9/41 pacientes) frente a sólo 1 caso por los MDC, coincidiendo también con la literatura publicada en que es la afectación de la MO (N: 3) y del parénquima esplénico (N: 4), las localizaciones extranodales donde la PET- $^{18}\text{F}$ FDG detecta más frecuentemente afectación linfomatosa insospechada previamente por los MDC<sup>249</sup>.

Estos datos también concuerdan con los publicados en otro estudio reciente del 2013<sup>250</sup>, que estudia retrospectivamente 30 pacientes pediátricos con EH y LNH, y en el que la PET-inicial detecta el 94,8% (EH) y 88,3% (LNH) del total de lesiones, frente al 82,6% (EH) y 69,1% (LNH) de la TC diagnóstica. En el análisis por pacientes la PET-inicial detectó más lesiones en el 50% de los pacientes con EH y en el 42,9% de los LNH, frente a la TC diagnóstica que sólo detectó más lesiones en el 16,7% y 23,8%, de los pacientes con EH y LNH, respectivamente. Con estos hallazgos la PET-inicial incrementó el estadio en 7 EH y 7 LNH, mientras que la TC diagnóstica solamente aumentó el estadio en 2 pacientes con LNH, por lo que los autores concluyen que la PET- $^{18}\text{F}$ FDG/TAC supera a

la TC diagnóstica con contraste en la estadificación inicial de los pacientes pediátricos con linfoma. También recientemente Sameer Bakhshi y col. en 2012<sup>251</sup> han publicado un estudio para comparar la PET-<sup>18</sup>FDG/TAC de estadificación inicial con la TC con contraste en 34 pacientes pediátricos con LNH no linfoblástico, mostrando concordancia en 112 regiones, identificando la PET-<sup>18</sup>FDG/TAC 18 lesiones linfomatosas no detectadas en la TC diagnóstica, frente a la TC que sólo detectó 2 lesiones linfomatosas no detectadas en la PET ( $p = 0,0003$ ). Así la PET-<sup>18</sup>FDG/TAC aumentó el estadio en 5 de los 34 pacientes.

Especial interés tiene la valoración de la afectación de la MO, ya que es innegable la importancia de una valoración exacta de la MO si aumenta el estadio de precoz a avanzado y modifica la planificación terapéutica. Sin embargo, la BMO tiene una alta tasa de FN porque en primer lugar está limitada a una zona concreta, normalmente la pelvis, y en segundo lugar porque las muestras tomadas tienen un pequeño volumen<sup>252, 253</sup>. Por otra parte, múltiples estudios han demostrado que la presencia de captación focal de <sup>18</sup>FDG en la MO es más sensible que la BMO tanto en la EH<sup>254-256</sup>, como en los LNH agresivos de pacientes adultos<sup>253, 257-260</sup>, con una sensibilidad del 90% y 75%, respectivamente, aunque hay que tener en cuenta que un discreto aumento de la captación de <sup>18</sup>FDG, de carácter generalizado y homogéneo sin lesiones focales, también puede verse en la hiperplasia reactiva de MO, especialmente en la EH<sup>261</sup>. En el meta-análisis de Pakos y col., se incluyeron 587 pacientes adultos con linfoma, donde más del 90% de pacientes con BMO negativa también eran negativos en la PET-<sup>18</sup>FDG. La BMO presentó una sensibilidad y especificidad del 51% y 91%, respectivamente, mientras que la PET-<sup>18</sup>FDG presentó una sensibilidad del 76% para la EH y el LNH agresivo. En esta revisión 6 de los 12 casos con PET-<sup>18</sup>FDG positiva y BMO inicial negativa, fueron positivos cuando la BMO se guió con las imágenes de los sitios positivos por la PET-<sup>18</sup>FDG<sup>262</sup>.

Concretamente en un estudio con pacientes adultos con EH la PET-<sup>18</sup>FDG/TAC mostró que el 18% de los pacientes tenían lesiones focales en la MO, mientras que la BMO sólo fue positiva en el 6% de los casos, todos ellos con enfermedad avanzada en la PET-<sup>18</sup>FDG/TAC<sup>254</sup>.

En el LNH DCG B la PET-<sup>18</sup>FDG/TAC también es sensible para detectar la afectación de la MO, pero tiene menor sensibilidad ya que se ha publicado que no detecta la infiltración difusa de bajo volumen (10-20%)<sup>260</sup>. Esto se explica por la presencia de infiltrados linfoides difusos de célula pequeña (componente de bajo grado) mostrando una invasión de la MO de carácter difuso, mientras que el patrón de infiltración nodular focal está compuesto por células linfoides grandes transformadas.

En un estudio de pacientes adultos con LNH DCG B, en el 27% de los pacientes se detectó que tenían afectación de MO (94% en PET-<sup>18</sup>FDG/TAC y sólo el 40% en BMO). La BMO fue negativa en 21 de 28 pacientes con enfermedad focal detectada en la PET-<sup>18</sup>FDG/TAC y no aumentó el estadio en ningún paciente. Dos casos (1,5%) de afectación de MO no fue detectada por la PET-<sup>18</sup>FDG/TAC, y presentaban un infiltrado 10% de células grandes<sup>260</sup>. A su vez, Paone y col. estudiaron 21 de 97 pacientes adultos con

LNH DCG B que presentaban afectación de MO, de los cuales el 67% presentaban una afectación de infiltrados de células linfoides pequeñas de los cuales algo menos de la mitad (48%) fueron detectados por la PET-<sup>18</sup>FDG<sup>263</sup>. Así mismo, otros autores refieren que la afectación focal de la MO detectada por la PET-<sup>18</sup>FDG tiene mejor pronóstico que la forma detectada sólo por la BMO dado que ésta última sugiere enfermedad extensa y representa un mayor riesgo de recaída por lo que éste subgrupo de pacientes requiere un periodo de seguimiento más largo<sup>264</sup>.

Por lo tanto, una exploración PET-<sup>18</sup>FDG/TAC con afectación de MO o hueso suele ser suficiente para designar la enfermedad en estadio avanzado en el LNH DCG B, en cuyo caso no es necesario realizar la BMO. Sin embargo, si la exploración PET-<sup>18</sup>FDG/TAC es negativa, estaría indicado realizar una BMO para identificar una histología discordante si tiene relevancia en el manejo del paciente o pertenece a un ensayo clínico.

Los datos actuales de otras histologías de linfoma son insuficientes para cambiar la práctica habitual, y se recomienda una BMO unilateral de 2,5 cm, junto con inmunohistoquímica y citometría de flujo.

En nuestra serie la prevalencia de afectación de MO fue del 14,6% (6/41 pacientes), y la PET-<sup>18</sup>FDG presentó tan sólo 1 FN que fue detectado en la BMO, mientras que los MDC presentaron 3 FN (la BMO sólo fue positiva en nuestra serie en 2 casos). La sensibilidad global para detectar la afectación de MO fue del 83,33% para la PET-<sup>18</sup>FDG y del 50% para los MDC, respectivamente. El único caso FN de la PET-<sup>18</sup>FDG en MO ya tenía afectación extranodal pleuro-pulmonar detectada en la PET-<sup>18</sup>FDG y en TC, por lo que la BMO no tuvo impacto clínico en ninguno de nuestros pacientes. Resultados muy similares publicaron Gang Cheng y col.<sup>265</sup>, en su estudio retrospectivo en el que comparan la BMO y la PET-<sup>18</sup>FDG en 54 pacientes pediátricos con linfoma, encontrando diferencias significativas en la sensibilidad de la PET-<sup>18</sup>FDG para la detección de la infiltración de la MO en la estadificación inicial de la enfermedad con unos valores del 92% de la PET-<sup>18</sup>FDG frente al 54% de la biopsia ( $p<0,05$ ).

Últimamente se ha discutido sobre la necesidad de realizar BMO en la EH porque los pacientes con EH en estadio limitado raramente presentan afectación de la MO<sup>254, 261, 266</sup> mientras que los pacientes con estadio avanzado podrían beneficiarse más de BMO guiadas por la PET-<sup>18</sup>FDG que por BMO realizadas a ciegas. Así en un estudio reciente de 454 pacientes con EH con BMO y PET-<sup>18</sup>FDG/TAC ninguna BMO fue positiva en pacientes en estadio limitado. En ningún paciente la BMO modificó el tratamiento si se había realizado la PET-<sup>18</sup>FDG/TAC inicial. Además, la mayoría de los pacientes con afectación de MO tenían otra evidencia de enfermedad en estadio IV<sup>254</sup>. En nuestra serie sólo uno de los 6 casos con afectación de MO/hueso era ésta la única afectación extranodal pero se correspondía con un varón de 4 años y medio que fue diagnosticado de un LNH DCG B extranodal esfenoideal detectado por RMN y PET-<sup>18</sup>FDG, con BMO negativa y en estadio IE.



De hecho Cheson y col. en 2014 han publicado las recomendaciones alcanzadas tras el "12th International Conference on Malignant Lymphoma" celebrada en Lugano (Suiza) en 2013, en donde se describe que si se realiza una PET-<sup>18</sup>FDG/TAC, la BMO ya no está indicada para la EH, y sólo es necesaria para el LNH DCG B si la PET-<sup>18</sup>FDG/TAC es negativa para identificar una histología discordante ya que éste hallazgo es importante para el manejo del paciente<sup>267</sup>.

Tomando como criterio el tamaño del 20% al 30% de los linfomas tienen afectación esplénica<sup>268, 269</sup>. Sin embargo, la afectación esplénica en la PET-<sup>18</sup>FDG puede mostrar además de esplenomegalia un aumento de captación generalizado de la <sup>18</sup>FDG o como afectación focal, presentando una sensibilidad y especificidad mayor del 90%, siendo superior a la de la TC<sup>270</sup>, así en un estudio prospectivo la PET-<sup>18</sup>FDG detectó afectación esplénica tres veces más que la TC diagnóstica<sup>271</sup>. En nuestra serie los datos son concordantes dado que de los 8 casos con afectación esplénica, la PET-inicial no tuvo ningún FN frente a 4 de los MDC.

Por último, recordar la alta captación fisiológica de <sup>18</sup>FDG en la sustancia gris cerebral, y aunque el linfoma intracerebral frecuentemente muestra una captación de <sup>18</sup>FDG intensa, la afectación meníngea puede ser una causa de FN en la PET-<sup>18</sup>FDG por su carácter generalizado y de bajo volumen. Por todo esto actualmente, la RMN es la técnica de imagen diagnóstica de primera elección ante la sospecha de linfoma del SNC.

Como resumen la PET-<sup>18</sup>FDG/TAC debe utilizarse para la estadificación inicial de los linfomas agresivos en la práctica clínica y en los ensayos clínicos, también debe utilizarse para seleccionar el lugar óptimo de la biopsia. Esta es una recomendación catalogada como tipo 1 (en base al conocimiento actual establecido), según el "IV International Workshop on PET in Lymphoma" que tuvo lugar en Menton (Francia) en 2012 y posteriormente ratificada en la "12th International Conference on Malignant Lymphoma (ICML) celebrada en Lugano (Suiza) en 2013<sup>272</sup>.

#### 2.1.1.1. Impacto Clínico en la Estadificación Inicial

Previamente se usaba la clasificación de los estadios Ann Arbor para seleccionar la terapia y predecir la evolución. Actualmente, los índices pronósticos es la clasificación más frecuentemente utilizada para estratificar el riesgo de los pacientes al diagnóstico y seleccionar la terapia. Sin embargo, la mayoría de las clasificaciones de índice pronóstico incluye el estadio como factor, por lo que sigue siendo muy relevante una adecuada estadificación inicial de la enfermedad.

Cuando analizamos los resultados por paciente, encontramos que la PET-inicial estadificó correctamente al 95,12% de los pacientes (39/41 pacientes), frente al 73,17% (30/41) de los MDC, de manera que la PET-inicial modificó el estadio en el 26,82% (11/41 paciente), aumentándolo en 9 y disminuyéndolo en 2 pacientes, cifra intermedia en el

amplio rango de valores descritos en la literatura científica. Así en distintas publicaciones aparecen cifras de cambio de estadio que van desde el 0%<sup>273</sup> al 50%<sup>245</sup> de los pacientes, explicable por las diferentes formas de analizar este parámetro. Hermann y col. en 2005, en un estudio retrospectivo de 25 niños con linfoma, describieron un cambio del estadio del 24% (6/25) y una modificación potencial de la terapia en 5 pacientes (20%)<sup>241</sup>. Por su parte Miller y col., en su publicación de 31 pacientes pediátricos y adolescentes con EH y LNH, encontró que la PET-<sup>18</sup>FDD de estadificación inicial modificó el estadio en el 32,3% (aumentó el estadio en 7 y lo disminuyó en 3)<sup>247</sup>. Por último, Kevin London y col. en 2011, publicaron un cambio de estadio del 12% (3/25)<sup>248</sup>.

En 7 de los 11 pacientes en los que la PET-inicial de nuestra serie modificó el estadio, provocó un cambio del tratamiento (4 intermodalidad y 3 intramodalidad) y además en otros 3 pacientes la PET-<sup>18</sup>FDD permitió evitar técnicas diagnósticas agresivas. En total, la PET-inicial modificó la actitud diagnóstico-terapéutica de los pacientes en el 24,4% (10/41 pacientes). Es difícil hacer la comparación de este dato con el conocimiento disponible ya que son escasas las publicaciones que lo analizan. En la población pediátrica estudiada por Montravers y col.<sup>245</sup>, la PET-<sup>18</sup>FDD cambió el estadio de la enfermedad en 4 de los 7 casos, y modificó la elección del tratamiento en 1 de 7 pacientes (14,28%). Por su parte, Depas y col. en un estudio retrospectivo, muestran que la PET-<sup>18</sup>FDD, frente al conjunto de los MDC, modificó el estadio inicial y el tratamiento en el 10,5% (2/19 pacientes)<sup>182</sup>. En este aspecto, en el estudio prospectivo de Kabickova y col.<sup>246</sup> en los casos en los que la PET-<sup>18</sup>FDD de estadificación inicial aumentó el estadio, no modificó el tratamiento de QT dado que dichos pacientes ya eran candidatos a una QT intensiva, debido a la presencia de síntomas B y/o enfermedad voluminosa *bulky*, de manera que la PET-<sup>18</sup>FDD de estadificación inicial sólo modificó el tratamiento en el 5% (3/ 50 pacientes). Ni en el estudio de Miguel Hernandez-Pampaloni<sup>243</sup> ni en el de Kevin London y col.<sup>248</sup>, se analizó este parámetro. Wegner y col.<sup>240</sup>, publicaron un cambio del manejo terapéutico del 32%, pero sólo 5 de las 63 exploraciones PET-<sup>18</sup>FDD se habían realizado para estadificación inicial. Por este motivo, hemos comparado nuestros resultados con los obtenidos en los linfomas de adulto en los que encontramos que la PET-<sup>18</sup>FDD de estadificación inicial modificó el tratamiento desde el 1%<sup>231</sup> al 45%<sup>249</sup> de los pacientes adultos con EH, por los que nuestro resultado entraría dentro de ese amplio intervalo.

Globalmente en nuestro estudio consideramos que la PET-inicial tuvo un impacto clínico del 34% (14/41 pacientes), ya que consideramos que el hecho de modificar el estadio de la enfermedad tiene repercusión clínica.

Es difícil dilucidar el impacto clínico real de la PET-<sup>18</sup>FDD para la estadificación inicial del linfoma pediátrico, dados los escasos datos publicados que existen y que es difícil valorar de forma precisa los beneficios significativos de las imágenes PET-<sup>18</sup>FDD en estudios retrospectivos. Sin embargo, habría que tener en cuenta que entre los beneficios potenciales se incluyen el aumento de confianza en el diagnóstico y en la planificación de la RT<sup>274, 275</sup>. De hecho Wegner EA, publicó que la PET-<sup>18</sup>FDD es «útil» en el manejo de pacientes pediátricos con patología oncológica en el 75% de las exploraciones realizadas cuando se evaluó mediante una encuesta a los clínicos solicitantes<sup>240</sup>.

Por lo tanto, la PET-<sup>18</sup>FDG es un método útil para la estadificación inicial de los linfomas pediátricos en una sola exploración, siendo relevante especialmente en ellos, dado que es de vital importancia una estadificación inicial lo más exacta posible, porque un sobretratamiento aumenta el riesgo de los efectos secundarios a largo plazo en los pacientes de bajo riesgo, mientras que los estadios avanzados requieren regímenes terapéuticos agresivos. Además, es esencial disponer de la imagen metabólica basal pretratamiento, para una posterior evaluación de la eficacia del tratamiento, tal y como pone de manifiesto Meignan y col.<sup>276</sup>, que señalan que la PET-<sup>18</sup>FDG de estadificación inicial mejora la exactitud de la evaluación de la respuesta al tratamiento y mejora la concordancia entre observadores. Por último, otros autores describen que la PET-<sup>18</sup>FDG de estadificación inicial afecta a la clasificación de la respuesta metabólica en el 19-34% de los pacientes con linfoma<sup>277, 278</sup>.

Actualmente, en la práctica clínica de la estadificación inicial de los linfomas se realiza una PET-<sup>18</sup>FDG/TAC y una TC diagnóstica de cuello, tórax, abdomen y pélvis o bien se realiza una PET-<sup>18</sup>FDG/TAC, éste último en condiciones diagnósticas, suponiendo en ambos casos un aumento significativo del coste y de la dosimetría, por lo que actualmente está en discusión cual es la mejor estrategia diagnóstica. Varios estudios han demostrado que la PET-<sup>18</sup>FDG/TAC con la TAC a dosis baja diagnosticó más lesiones que la TC diagnóstica<sup>226, 249, 279</sup>. Además, el uso de la TAC diagnóstica con contraste no modificó significativamente ni el estadio ni el manejo de los pacientes en tres series<sup>279-281</sup>. Concretamente Raanani y col.<sup>249</sup> estudiaron 103 pacientes con EH y LNH en los que se les realizó una PET-<sup>18</sup>FDG/TAC y una TC diagnóstica, encontrando que la TC diagnóstica aportaba un 10% de impacto clínico frente a la PET-<sup>18</sup>FDG/TAC que tuvo impacto clínico en un cuarto de los LNH y casi en la mitad de los pacientes con EH, especialmente en pacientes en estadio limitado, por lo que los autores concluyen que se puede obviar la necesidad de realizar una TC diagnóstica en la mayoría de los pacientes. En otro estudio se compara la PET-<sup>18</sup>FDG/TAC realizada con TAC diagnóstica frente a la realizada sin contraste y a baja dosis, encontrando que aunque en la primera opción existía un menor número de lesiones equívocas y se identificaron un mayor número de localizaciones por afectación extranodal, no existían diferencias significativas entre ambos procedimientos<sup>281, 282</sup>.

Generalmente en la estadificación inicial de los linfomas muchos pacientes tienen una TC diagnóstica con contraste antes de la realización de la PET-<sup>18</sup>FDG /TAC, por lo que una TAC de baja dosis será suficiente para la PET/TAC. Si la PET/TAC se realiza en primer lugar, dado que no se ha comprobado beneficios en la realización de ambas pruebas en la estadificación inicial de los linfomas agresivos, algunos autores proponen que puede ser razonable obviar la TC diagnóstica cuando se corresponde con una afectación linfomatosa torácica, mientras que puede valorarse la realización de una PET-<sup>18</sup>FDG/TAC con TAC diagnóstica en los linfomas con afectación abdomino-pélvica para mejorar el diagnóstico diferencial entre lesiones linfáticas y las asas intestinales, otros órganos abdomino-pélvicos y las estructuras vasculares<sup>226, 249, 283</sup> y en pacientes que puedan someterse a la RT. Para los restantes pacientes, la radiación adicional que



supone una TC diagnóstica debe considerarse críticamente si está justificada. Los hallazgos adicionales detectados son por el uso de contraste y no son por el aumento de la dosis de rayos «X», por lo que puede tener un papel la TC de baja dosis regional con contraste después de PET/TAC en casos seleccionados. Además, si una TC diagnóstica con contraste se realiza en el estadio inicial y no hay ningún beneficio adicional, los exámenes posteriores deben ser realizados a baja dosis.

### 2.1.2. Evaluación de la Respuesta al Tratamiento Quimioterápico de Primera Línea

El desarrollo de nuevos agentes quimioterápicos para el tratamiento de la EH y del LNH, ha permitido que actualmente la tasa de curación del linfoma en los pacientes pediátricos sea muy alta, sobre el 90% en la EH y del 79-90% en el LNH incluso en enfermedad diseminada<sup>69, 188, 284</sup>. Es por ello muy importante el conocimiento con la mayor exactitud posible de la repuesta al tratamiento de la enfermedad, a fin de poder elegir el tratamiento más adecuado en cada situación y administrarlo de forma precoz, para intentar conseguir la RC de la enfermedad.

Desde hace casi una década la PET-<sup>18</sup>FDG ha demostrado su alto rendimiento en la evaluación de la respuesta al tratamiento en pacientes adultos con EH y en el LNH, tanto al final del tratamiento<sup>285, 286</sup> como la respuesta precoz tras pocos ciclos de tratamiento<sup>287-289</sup>, siendo los datos más limitados en pacientes pediátricos, si bien los resultados son prometedores<sup>182</sup>.

#### 2.1.2.1. Evaluación de la Respuesta Intermedia

Los cambios metabólicos preceden a los cambios en el tamaño del tumor, lo cual permite a la PET-<sup>18</sup>FDG evaluar la respuesta al tratamiento más precozmente que la TC. Así Teruhiko Terasawa y col. en 2009<sup>290</sup>, han realizado una revisión sistemática del valor pronóstico de la PET-<sup>18</sup>FDG en la respuesta intermedia a la QT en los pacientes con EH en estadio avanzado y en el LNH DCG B, seleccionando 13 estudios que incluían un total de 671 pacientes, 360 pacientes con EH (pocos pacientes del grupo de riesgo desfavorable) y 311 con DCG B (estudios heterogéneos), mostrando la PET-<sup>18</sup>FDG una sensibilidad del 81% (IC95%, 72 a 89) y una especificidad de 97% (IC95%, 94 a 99) para la EH en estadio avanzado, y una sensibilidad de 78% (IC95%, 64 a 87) y una especificidad de 87% (IC95%, 75 a 93) para el LNH DCG B, por lo que los autores concluyen que la PET-<sup>18</sup>FDG realizada tras pocos ciclos de QT en pacientes con EH de riesgo bajo o intermedio parece ser una prueba de pronóstico fiable para identificar pacientes con respuesta deficiente, por lo que está justificado la realización de estudios prospectivos para evaluar las estrategias de tratamiento a base a la PET-<sup>18</sup>FDG, mientras que no existen conclusiones fiables para el LNH DCG B, probablemente porque las series de pacientes son muy heterogéneas, por lo que globalmente concluyen que para la PET-<sup>18</sup>FDG intermedia todavía no está demostrado su uso clínico rutinario sino que debe reservarse para situaciones de investigación.

La PET-intermedia en nuestra población sólo presentó un único FN, con una alta eficacia diagnóstica: sensibilidad del 83,3%, especificidad del 100%, VPP del 100%, VPN del 96,2% y una exactitud diagnóstica del 96,8%. Estos datos son similares a los obtenidos en la revisión sistemática realizada por Terasawa y col.<sup>290</sup> comentados previamente en pacientes adultos. En la pequeña serie de nuestros pacientes que además tenían TC-intermedia, ésta mostró una eficacia diagnóstica inferior a la PET-intermedia, pues aunque no presentaron FN tenían 5 FP, con una sensibilidad del 100%, una especificidad muy pobre del 28,6%, VPP del 44,4%, VPN del 100% y exactitud del 54,5%. Depas G. y col. en el 2005<sup>182</sup> estudió un subgrupo de 19 niños con linfoma y demostró que la PET-<sup>18</sup>FDG obtuvo mejores resultados que los MDC en la valoración de la respuesta precoz, ya que presentó una especificidad excelente sin presentar ningún FP, aunque refiere 3 FN al no detectar la respuesta incompleta al tratamiento en 3 pacientes. En cambio, los MDC presentaron sólo 1 FN pero 9 FP. Miller y col.<sup>247</sup> en 2006 publicaron, en 23 pacientes pediátricos y adultos jóvenes con linfoma, que la PET/TAC-intermedia (tras 1 ó 2 ciclos de QT), tenía una sensibilidad del 75%, especificidad del 100%, VPP del 100%, VPN del 95% y exactitud de 95,7%, con una tasa de FP del 0% y de FN del 25%. Posteriormente, el grupo alemán liderado por Christian Furth ha publicado varios artículos sobre la PET precoz/intermedia en el linfoma pediátrico, así en el 2009 presentaron en su serie de 40 pacientes pediátricos con EH una eficacia diagnóstica para la predicción de la respuesta intermedia con una sensibilidad del 100%, especificidad del 68% (12 FP), VPP del 15%, VPN del 100% y exactitud diagnóstica del 70% para la PET-intermedia, frente al 100%, 3% (37 FP), 5%, 100% y 8% para los MDC<sup>192</sup>.

Con respecto a la interpretación del estudio, Furth y col. en 2011 recomiendan tomar el grado de captación del *pool* vascular del mediastino como nivel de corte para la PET-intermedia positiva y negativa, consiguiendo con ello un alto valor VPP pero pobre VPN, con baja variabilidad inter-observador de la interpretación de la PET-<sup>18</sup>FDG en pacientes pediátricos con EH tratados con 2 ciclos de OEPA<sup>291</sup>. Posteriormente en 2012, en un estudio multicéntrico<sup>292</sup> investigaron si la corrección del SUV máximo por la superficie corporal del paciente (SUV máximo\_BSA) podía mejorar la interpretación y el VPP de la PET-intermedia, para lo cual estudiaron 33 pacientes pediátricos y adolescentes con EH tratados con 2 ciclos de QT. En su serie se detectaron 3 recurrencias durante el periodo de seguimiento (media: 63 meses; rango: 44,5–83,3), encontrando una sensibilidad del 100%; especificidad del 93,3%, VPP del 60,0%; VPN del 100% y exactitud diagnóstica del 93,3% cuando se realizó mediante el análisis  $\Delta$ SUV máximo\_BSA, mientras que si se analiza con el  $\Delta$ SUV máximo los valores son 100%, 90,0%, 50,0%, 100% y 90,9%, respectivamente. Así, el análisis mediante SUV máximo\_BSA mejora el VPP sin afectar al excelente VPN de su serie, sin embargo los autores no encuentran diferencias significativas con el análisis convencional con  $\Delta$ SUV máximo, aunque reconocen que es necesario evaluarlo en series con mayor número de pacientes. En 2013 otra publicación también muestra una baja variabilidad en la interpretación de la PET-intermedia en pacientes pediátricos con LNH<sup>293</sup>.

Recientemente en 2013, estos mismos autores también han evaluado el valor predictivo de la PET-intermedia (x 2 ciclos) en 16 pacientes pediátricos y adolescentes con LNH y la compararon con los MDC, recurriendo la enfermedad en 4 pacientes. La PET fue más sensible que los MDC (3/4 vs 1/4) y VPN (6/7 vs 10/13), con igual VPP (3/9 vs 1/3), y menor especificidad (6/12 vs 10/12) y exactitud (9/16 vs 11/16). Los FP en la PET-intermedia fueron sobre todo en pacientes con enfermedad *bulky* (5/6), mientras que en los MDC fueron VN en todos los casos<sup>294</sup>.

Nuestros resultados no están en consonancia con los publicados por el grupo alemán de Christian Furth y col.<sup>192, 294</sup> ya que el VPP de nuestro estudio fue del 100% porque en 3 de los 5 pacientes con PET-intermedia positiva progresó la enfermedad y fallecieron, y los otros dos pacientes recurrieron durante el seguimiento. Sin embargo, nuestros resultados sí son concordantes con los datos publicados por Depas y col.<sup>182</sup> y por Miller y col.<sup>247</sup>, que no tuvieron ningún FP y encontraron 3 FN y 1 FN, respectivamente.

#### 2.1.2.2. Evaluación de La Respuesta Final

Se ha demostrado que la PET-<sup>18</sup>FDG es la técnica diagnóstica más exacta para valorar la respuesta final al tratamiento en el linfoma. Así Hueltenschmidt B. y col.<sup>295</sup> estudiaron 81 pacientes adultos con EH a los que le realizan 63 PET-final mostrando una exactitud diagnóstica y un VPN del 91% y 96%, respectivamente, frente a una exactitud diagnóstica del 62% de los MDC. De la misma forma Spaepen y col. en pacientes adultos con LNH agresivo la PET-final presentó un VPN y VPP del 80% y 100%, respectivamente<sup>296</sup>.

En una revisión de 17 trabajos que incluía 752 pacientes adultos con linfomas Jerusalem y col.<sup>285</sup> describen una exactitud diagnóstica global del 88-91%. Posteriormente, Terasawa, y col.<sup>297</sup> en otra revisión sistemática que incluía 19 trabajos con 474 pacientes adultos con EH y 254 con LNH agresivos, presentó una sensibilidad entre el 50% y el 100% y una especificidad entre el 67% y el 100% para la evaluación de la PET-final.

Como consecuencia a estos buenos resultados fueron Juweid y col., en 2005<sup>286</sup> los que realizaron el primer intento para incorporar la información de la PET-<sup>18</sup>FDG en los criterios de respuesta estandarizados, para lo cual valoraron el posible impacto de los resultados de la PET-<sup>18</sup>FDG en los criterios de respuesta al tratamiento del IWC (International Workshop Classification) en 54 pacientes adultos con LNH DCG B, evaluando la frecuencia de RC, RCu y RP encontrando que según los criterios IWC había 17 RC, que ascendía a 35 con la PET-<sup>18</sup>FDG, porque en 5 de los 7 casos con RCu se confirmó la RC (apoyando la sospecha de que la mayoría de los pacientes con una RCu en realidad se correspondían con RC con una masa residual fibrosada) y en los dos restantes se correspondían con RP, mientras que en 10 de los 19 casos clasificados como RP con los nuevos criterios IWC+PET se correspondían con RC. Los 3 casos restantes en RC se correspondían con 2 casos clasificados como EE y 1 caso de RP por la IWC. Aquellos pacientes con una RCu según los criterios IWC pero con una PET-<sup>18</sup>FDG negativa presentaron una SLE comparable a los que tienen una RC. Así los autores encontraron

que la PET-<sup>18</sup>FDG consiguió una mejor discriminación de categorías de respuesta y se eliminó de la categoría de respuesta completa «sin confirmar», ya que los pacientes se reclasificaron como RC o RP de acuerdo con la captación de <sup>18</sup>FDG. Como resultado de este y otros trabajos de investigación posteriores la información de la PET-<sup>18</sup>FDG/TAC se incorporó en la revisión de los criterios de respuesta IWG del linfoma que fue publicado por Cheson y col. en 2007<sup>298</sup> como criterios IHP, de forma que las masas residuales en la TC sin captación significativa de <sup>18</sup>FDG se incluyeron en la categoría de RC. Así hoy en día, en general se realiza una PET-final del tratamiento en la EH y en el LNH DCG B para confirmar la remisión de la enfermedad o dirigir la biopsia en el caso de captación de <sup>18</sup>FDG residual si se considera un tratamiento adicional.

Como ya hemos comentado los criterios IHP se basaron en una interpretación visual cualitativa y se destinó a la evaluación final de la respuesta al tratamiento, utilizando el *pool* vascular mediastínico como fondo. Actualmente, se recomienda el uso de la escala de 5 puntos de Deauville (5SP) tanto para la interpretación de la PET-intermedia, para evaluar precozmente la respuesta al tratamiento, como para la interpretación de la PET-final para establecer el estado de remisión<sup>272</sup>.

La PET-<sup>18</sup>FDG tiene un alto valor predictivo para la evaluación de la respuesta final al tratamiento en pacientes con EH, así varias publicaciones han estudiado pacientes con EH tratados con ABVD obteniendo un VPN del 94-100% para una SLE de 2 años con un VPP del 91 a 92% para todos los estadios, y del 46% en los pacientes con enfermedad no *bulky* en estadio precoz, lo que refleja el buen pronóstico de los pacientes en este grupo<sup>299, 300</sup>.

En el LNH agresivo, incluyendo el LNH DCG B, el VPN de la PET-<sup>18</sup>FDG para la evaluación de la respuesta al tratamiento también es alto y oscila entre el 80% y el 100%, pero el VPP es menor y más variable, con unos valores entre el 50 y el 100%<sup>296, 301, 302</sup>, debido a que la <sup>18</sup>FDG es un radiotrazador inespecífico, que también puede fijarse en los procesos inflamatorios que aparecen tras los tratamientos con QT y RT, por lo que es recomendable realizar la exploración PET al menos 10 días después de la QT para evaluar la respuesta intermedia a la QT, 6-8 semanas después de la QT para evaluar la respuesta final a la QT, 2 semanas después de la administración de los factores estimulantes de las colonias de granulocitos y 3 meses después de la RT<sup>196</sup>. Es aconsejable realizar una biopsia de confirmación de la zona sospechosa de enfermedad metabólica residual, antes del tratamiento de segunda línea en la EH y LNH agresivo. Sin embargo, si la biopsia es difícil o su resultado es negativo, pero la sospecha clínica de la enfermedad residual es alta, el tratamiento adicional puede ser considerado en casos cuidadosamente seleccionados. Si la sospecha clínica de la enfermedad residual es baja, una alternativa enfoque sería llevar a cabo una exploración PET-<sup>18</sup>FDG complementaria tras un periodo de tiempo.

La PET-final en nuestra serie sólo presentó 1 FN y 1 FP, con una sensibilidad del 80%, especificidad del 97,6%, VPP del 80%, VPN del 97,6% y una exactitud diagnóstica del

95,7%. En la pequeña serie de nuestros pacientes que además tenían TC-intermedia, ésta mostró una eficacia diagnóstica inferior a la PET-intermedia, a expensas sobre todo de su especificidad, VPP y exactitud pues aunque no presentaron FN, tenían 5 FP, con una sensibilidad del 100%, especificidad del 54,5%, VPP del 16,7%, VPN del 100% y exactitud diagnóstica del 58,3%.

En nuestra serie, en 4 de los 41 pacientes la PET-final presentaba persistencia de captación patológica y significativa del radiotrazador, 3 de ellos habían sido tratados por EH y 1 por LNH. En un caso, la PET-final era de probabilidad intermedia de malignidad, siendo considerada para el análisis de este estudio como patológica, y se trataba de un LNH tipo Burkitt. En 3 de los 4 pacientes con PET-final patológica, la enfermedad no respondió a la primera línea de tratamiento haciéndose refractaria a los tratamientos posteriores. La cuarta paciente con PET-final patológica consiguió RC a la primera línea de tratamiento que incluyó RT mediastínica, encontrándose en RC tras 10 años de seguimiento. El paciente con LNH tipo Burkitt con PET-final de probabilidad intermedia de malignidad, permaneció en remisión de la enfermedad sin tratamiento, encontrándose en RC tras 5 años de seguimiento, por lo que se consideró un FP.

Nuestros datos están en consonancia con los publicados en 2009 por Christian Furth y col.<sup>192</sup> en su serie de 40 pacientes pediátricos con EH, que presentaron una sensibilidad del 100%, especificidad del 78%, VPP del 25%, VPN del 100% y exactitud 79% para la PET-final, frente al 50%, 11%, 4%; 75% y 14% en los MDC. También con los obtenidos por Depas G. y col. que publicaron que la PET-<sup>18</sup>FDG también superó a los MDC en la evaluación final del tratamiento en 16 pacientes pediátricos con linfoma, con una especificidad del 94% frente al 54%, ya que en un grupo de 16 casos sólo presentó 1 FP frente a los 7 de los MDC<sup>182</sup>.

### 2.1.3. Diagnóstico de la Recurrencia

A pesar del limitado número de estudios PET-<sup>18</sup>FDG realizados en nuestra serie ante la sospecha de recurrencia los resultados ponen de manifiesto el importante valor predictivo negativo de la exploración ante esta condición clínica (VPN del 100%), dado que no hubo ningún FN. En la literatura, una de las primeras condiciones clínicas en las que se utilizó la PET-<sup>18</sup>FDG en el linfoma, tanto en adultos como en niño, fue la de la valoración y diagnóstico diferencial benignidad-malignidad de la masa residual, poniendo de manifiesto que la ausencia de captación del radiotrazador <sup>18</sup>FDG en la masa residual es predictivo de que el paciente está en remisión de la enfermedad, mientras que la captación significativa de <sup>18</sup>FDG en la masa residual indica la existencia de recurrencia tumoral<sup>303-305</sup>.

En lo que respecta a los estudios PET-<sup>18</sup>FDG realizados por la existencia de lesiones equívocas ó sospechosas de malignidad detectadas en las técnicas morfológicas, nuestra serie es muy limitada. Esto contrasta con las publicaciones antes referidas, en las que se describe un numeroso grupo de pacientes a los que se les solicita la PET-<sup>18</sup>FDG



por la existencia de masas residuales detectadas en las técnicas morfológicas. El uso sistemático de la PET-<sup>18</sup>FDG post-tratamiento en nuestro grupo de pacientes debe ser la causa de que el diagnóstico diferencial de benignidad-malignidad de masas residuales no sea un motivo de solicitud en nuestra experiencia.

## 2.2. LIMITACIONES DEL ANÁLISIS DE LA VALIDEZ DIAGNÓSTICA

La principal limitación de nuestro trabajo, al igual que la de todos los estudios que tienen como objetivo evaluar la eficacia diagnóstica de la PET-<sup>18</sup>FDG en los linfomas y especialmente en su estadificación inicial, es que no es posible obtener la confirmación histológica de la mayoría de las lesiones detectadas, ya que debido a motivos éticos no se pueden realizar técnicas invasivas para confirmar ó descartar todas las posibles lesiones sospechosas detectadas en la PET-<sup>18</sup>FDG y/o en los MDC. En nuestro trabajo, el juicio clínico final de los onco-pediatras responsables del paciente en el que se basó la decisión de la actitud terapéutica fue considerado como el *gold estándar*, aunque siendo plenamente consciente de sus limitaciones, consideramos necesario un largo periodo de seguimiento de estos pacientes, aspecto éste, que se cumple en nuestro trabajo. Analizando nuestros resultados, 5 lesiones fueron FN en la PET-inicial debido a su pequeño tamaño (inferior a 5 mm), por lo que es comprensible que la PET-<sup>18</sup>FDG no fuera capaz de detectarlas. Sin embargo, la no detección de estas lesiones, careció de repercusión clínica ya que correspondían a 2 pacientes clasificados previamente en estadio IV, por otras lesiones detectadas tanto en la TC como en la PET-<sup>18</sup>FDG, por lo que estos FN de la PET-<sup>18</sup>FDG, no tuvieron repercusión clínica en su estadificación.

Los nuevos híbridos PET/TAC han mejorado la eficacia clínica de los tomógrafos PET, sin embargo un aspecto relevante del uso de los equipos híbridos PET/TAC en pacientes pediátricos plantea inevitablemente la cuestión de una mayor exposición a la radiación ionizante debido a la emitida por el tomógrafo TAC.

La dosis efectiva de una exploración PET en un paciente adulto es de 8 mSv para 400 MBq de <sup>18</sup>FDG y de 6,4 mSv para un paciente pediátrico de 10 años de edad<sup>306</sup>. Actualmente con los avances tecnológicos recientes, incluyendo imágenes en 3D, algoritmos *time-of-flight* y una mejor reconstrucción, se pueden administrar actividades menores o conseguir tiempos de imagen más rápidos emplean la misma actividad, lo que ha supuesto que la dosis efectiva se haya reducido significativamente a 4-5 mSv (en pacientes adultos)<sup>196</sup>. Si se realiza una TAC de baja dosis, la dosis efectiva es 2,55 mSv en un adulto (120 kV, 40 mA y 0,5 segundos/rotación), y de 1,84 mSv en un paciente pediátrico de 10 años (120 kV, 20 mA y 0,5 segundos/rotación)<sup>307</sup>. Así la dosis efectiva combinada en una exploración híbrida PET-<sup>18</sup>FDG/TAC es de alrededor de 7-11 mSv y 5-8, respectivamente en un paciente adulto y pediátrico de 10 años<sup>308, 309</sup>. Esto equivale a 5-8 años de fondo natural la radiación, y en base a estos cálculos de dosimetría así como de los datos proporcionados en el informe International Commission

on Radiological Protection N° 80 (ICRP-80)<sup>310</sup>, se puede calcular que la dosis efectiva combinada de PET/TAC es inferior a la dosis efectiva de la gammagrafía con 222 MBq de <sup>67</sup>Ga en un adulto (22,2 mSv en adulto y 20,3 mSv en un niño de 10 años)<sup>306</sup>, que se ha utilizado ampliamente en el pasado para los linfomas. Por otra parte, el nivel de dosis de una TC diagnóstica (120 kV, 160 mA y 0,5 segundos/rotación ) es de 10,19 para un adulto y de 14,69 en un niño de 10 años<sup>311</sup>, siendo comparable en los primeros y superior en los segundos a una exploración PET-<sup>18</sup>FDG/TAC.

La dosis debida a la TC varía según los ajustes de exposición, y al igual que la de la <sup>18</sup>FDG pueden ser optimizados teniendo en cuenta la edad, el peso y talla del niño. Chawla y col.<sup>312</sup> publicaron que la dosis media recibida por una PET-<sup>18</sup>FDG /TAC en pacientes pediátricos, fue de 24,8 mSv, aunque hay que tener en cuenta que la TAC se realizó en condiciones diagnósticas. Sin embargo, dicha dosimetría disminuyó a 8-13 mSv cuando el componente de la TAC se realizó con protocolo de baja dosis<sup>313</sup>. En este sentido Zvi Bar-Sever y col.<sup>314</sup>, revisó retrospectivamente un total de 118 exploraciones PET-<sup>18</sup>FDG/TAC a 46 pacientes pediátricos con tumores, encontrando que la PET/TAC mejoraba la caracterización de captaciones del radiotrazador especialmente los que se situaban en la grasa parda (39%), en el intestino (17%), en el músculo (8%) y en el timo (7%), de manera que cuando el análisis sólo se realizaba con las imágenes PET encontraban 17 lesiones equívocas y 7 lesiones positivas (20%) que fueron interpretadas como benignas en el análisis con PET/TAC, mientras que otros 3 estudios equívocos fueron interpretados como malignos, de manera que ese valor diagnóstico añadido de la PET/TAC pesa más que el aumento de la dosimetría por la radiación de la TAC. Así, estos autores concluyen que la PET-<sup>18</sup>FDG/TAC tiene un valor incremental en la población pediátrica oncológica, principalmente al excluir la presencia de tejido tumoral activo en lugares donde existe actividad fisiológica de la <sup>18</sup>FDG o que se corresponda con un proceso benigno. Además, la PET-<sup>18</sup>FDG/TAC al reducir el número de lesiones sospechosas equívocas, reduce la necesidad de seguir realizando exploraciones a los niños, que pueden ser invasivas.

La comparación directa de los resultados de una PET-<sup>18</sup>FDG/TAC de baja dosis sin contraste con respecto a los resultados de una PET-<sup>18</sup>FDG/TAC con contraste con alta dosis sugiere que rara vez se modifica el manejo del paciente por la TAC con contraste de alta dosis, aunque puede identificar hallazgos adicionales y mejorar la detección de enfermedad abdominal o pélvica<sup>249</sup>, siendo ésta deseable para la planificación de RT (realizando el posicionamiento adecuado del tratamiento)<sup>315</sup> y también es necesario para realizar la medición exacta de los nódulos linfomatosos en los ensayos clínicos.

Sin embargo, la PET-<sup>18</sup>FDG/TAC con contraste con alta dosis tiene inconvenientes:

- Por una parte con el medio de contraste se pueden producir pequeños errores en la medición de la captación de <sup>18</sup>FDG en el tumor debido a un efecto en la atenuación corrección<sup>316</sup>, aunque es poco probable que estos errores sean clínicamente importantes<sup>317</sup>.

- Por otra parte el contraste puede causar errores en la comparación de la captación entre el tumor y los sitios de referencia al provocar una sobreestimación de la captación de  $^{18}\text{F}$ FDG en el mediastino y en el hígado en un 10% a 15%<sup>316</sup>. Varias organizaciones, como la Sociedad Europea de Medicina Nuclear y la Sociedad Norteamericana de Radiología, si se requieren medidas cuantitativas y si está indicada la TAC diagnóstica con contraste, recomiendan realizar una TC de baja dosis realizada con respiración normal antes de una exploración PET, seguida por una TAC diagnóstica con contraste de alta dosis con el reposicionamiento de los brazos y manteniendo la respiración.
- Por último, el inconveniente fundamental es que implica una radiación adicional, que debe ser considerada al momento de decidir el tipo de exploración a realizar y que toma mayor relevancia en los pacientes pediátricos.

Hay que tener en cuenta que en el último cuarto de siglo se ha observado un notable aumento en el uso de imágenes médicas. Concretamente, el número total de procedimientos de medicina nuclear en los Estados Unidos ha aumentado casi 3 veces, de 6,3 a 18,1 millones de procedimientos, de 1984 a 2006, y aproximadamente el 1% de estos procedimientos se llevan a cabo en niños<sup>318-320</sup>. Estos datos también son extrapolables a nuestra experiencia, ya que el número total de exploraciones en el Servicio de Medicina Nuclear del Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla en 1984 fue de 5.000 exploraciones en 1984 frente a 20.000 en 2012.

El promedio anual por persona de dosis efectiva de radiación médica en los Estados Unidos aumentó de 0,5 a 3 mSv entre 1980 y 2006<sup>321, 322</sup>. Aproximadamente la mitad de esta exposición es debido a la TC (1,47 mSv), y una cuarta parte es debida a la medicina nuclear (0,77 mSv), aunque hay que tener en cuenta que estas estadísticas reflejan principalmente imágenes médicas de los adultos.

El riesgo adicional de cáncer mortal para un niño de 10 años de edad que se realiza una PET- $^{18}\text{F}$ FDG es de 1 /1.500 (1/ 2.500 en el caso de una GG ósea), siendo un riesgo bajo en comparación con otras causas poco comunes de muerte, por lo tanto, puede ser demostrado que la exposición a la radiación de medicina nuclear presenta un riesgo muy bajo para el paciente<sup>323</sup>.

Sin embargo, existe una preocupación especial por los niños pequeños, que son más sensibles a la radiación que los adultos, ya que con los mismos parámetros de adquisición TAC, la dosis a un recién nacido es aproximadamente el doble que para uno de tamaño mediano<sup>324, 325</sup>. Por lo tanto, los parámetros de adquisición de TAC deben reducirse para pacientes de menor edad y menor peso<sup>326, 327</sup>.

Los informes que tratan específicamente la exposición a la radiación de los pacientes pediátricos<sup>328-330</sup>, muestran que cuando la actividad administrada se escala en peso, la dosis de radiación al paciente es ligeramente menor para los pacientes más pequeños que para pacientes mayores. Por el contrario, el riesgo de radiación por unidad de



dosis aumenta en los pacientes más jóvenes. Hasta cierto punto, estos dos efectos se compensan entre sí. En las Tablas siguientes, Frederic H. Fahey, y col.<sup>331</sup> ponen de manifiesto que los niños experimentan un riesgo que es aproximadamente el doble del riesgo de un adulto de desarrollar cáncer por un procedimiento de medicina nuclear y de la TC (Tabla 142) (Tabla 143).

**Tabla 142.** Actividad Administrada, Dosis de Radiación y Riesgo Relativo Adicional de la Gammagrafía Renal con <sup>99m</sup>Tc-MAG3

Edad (años)	Peso (Kg)	Actividad Administrada (MBq)	Dosis Efectiva (mSv)	Riesgo (%)
1	9,7	53,8	1,2	0,04
5	19,8	109,9	1,3	0,03
10	33,2	184,3	2,2	0,05
15	56,8	315,2	2,8	0,05
20	70,0	388,5	2,7	0,04
40	70,0	388,5	2,7	0,02

MAG3: mercaptoacetiltriglicina.

**Tabla 143.** Dosis de Radiación Estimada de un Fantoma Antropomórfico del TC de las Imágenes Híbridas PET/TAC y SPECT/TAC (mGy)

Edad (años)	Intensidad del tubo de Rx de la TAC		
	40 mA	80 mA	160 mA
Recién Nacido	5,05	10,1	20,20
1	4,45	8,89	17,78
5	4,08	8,16	16,31
10	3,67	7,35	14,69
Adulto	2,55	5,10	10,19

Por último, hay que tener en cuenta que en la práctica clínica rutinaria, muchos pacientes se someten por separado a una TC realizada en condiciones diagnósticas antes de realizarse la PET-<sup>18</sup>FDG/TAC, y si esa TC diagnóstica no demuestra hallazgos relevantes adicionales, la PET-<sup>18</sup>FDG/TAC de baja dosis durante el examen PET-TAC será suficiente para las exploraciones posteriores de evaluación de la respuesta al tratamiento.

Por estas razones, debemos obtener resultados clínicos excelentes administrando actividades lo más bajas posibles y, por lo tanto, con el mínimo riesgo necesario (criterios ALARA). Así, aunque la dosis efectiva recibida por estos pacientes con una exploración PET/TAC se puede duplicar (7 mSv) con respecto a una exploración PET, es sin embargo inferior a la recibida si se realizan las técnicas por separado<sup>282</sup>. Dado que estamos utilizando la exploración PET-<sup>18</sup>FDG/TAC para pacientes pediátricos con tumores que tienen una alta tasa de curación, debemos limitar la radiación innecesaria, incluida la debida a las técnicas diagnósticas ya que la posibilidad de un segundo tumor primario a lo largo de su vida no es despreciable. La PET-<sup>18</sup>FDG/TAC, con TAC en condiciones de máxima seguridad radiológica, es la mejor técnica diagnóstica en los pacientes pediátricos siempre y cuando sustituya completamente a la TC diagnóstica convencional.

### 2.3. ANÁLISIS DEL VALOR PRONÓSTICO

La supervivencia relativa global a los 5 años en la EH en el periodo de tiempo del 2002 al 2008, según la base de datos SEER, ha sido del 84,7%. Sin embargo, esta cifra es significativamente superior en los niños y adolescentes ya que presentan una tasa de supervivencia a los 5 años del 96%±0,4% frente al 88%±0,3% en los adultos ( $p < 0,001$ )<sup>206</sup>, aunque se ve afectada negativamente por la mortalidad tardía debido a los efectos retardados de la terapia.

Por otra parte, las tasas estimadas de supervivencia a los 5 años en los pacientes pediátricos con LNH oscilan entre el 70% y más del 95%, dependiendo del estadio e histología de la enfermedad. Así en el LNH linfoblástico la tasa de supervivencia es > 90% en estadios limitados y > del 80% en estadios avanzados, siendo un factor de mal pronóstico la afectación del SNC, aunque esto es menos frecuente en el LNH linfoblástico T. Por su parte, la SG en el LNH tipo Burkitt pediátrico es > del 85% independientemente del estadio, excepto cuando existe afectación del SNC en el que disminuye al 80%, siendo factores de mal pronóstico: cifras altas de LDH en el momento de la estadificación inicial, alteraciones citogenéticas (7q, 13q- y duplicación parcial del f 1q) y una respuesta subóptima al tratamiento inicial de citorreducción. Con respecto, al LNH DCG B la tasa de supervivencia a los 5 años en pacientes pediátricos es de 90%, constituyendo factores de mal pronóstico: sexo femenino, reordenamientos c-Myc, linfoma de células B mediastínico primario y cifras de LDH > 500 U/L<sup>47</sup>. El LACG presenta una supervivencia que varía del 70% a 85%, independientemente del tratamiento<sup>219, 220, 332</sup>. En general, a diferencia de los linfomas de adultos, el LNH infantil con más frecuencia se presenta como tumores de alto grado con enfermedad diseminada y afectación extranodal, que requieren enfoques de tratamiento distintos. Actualmente, los dos grandes desafíos que se deben superar en el LNH pediátrico son en primer lugar optimizar el tratamiento por adelantado para prevenir las recaídas ya que el pronóstico para los pacientes con enfermedad recidivante sigue siendo pobre, y en segundo lugar reducir al mínimo la toxicidad y los efectos secundarios a largo plazo en los supervivientes.

Por otra parte, las principales conclusiones de los últimos estudios de linfomas en pacientes pediátricos incluyen en primer lugar que la selección de la RT se puede basar en la respuesta precoz de la QT evaluada tanto por PET-<sup>18</sup>FDG y la TC, y en segundo lugar una nueva estratificación de los pacientes en categorías de riesgo; así como la necesidad de nuevos regímenes terapéuticos de rescate en pacientes pediátricos con recaída de linfoma.

Por todos estos motivos es trascendente establecer un pronóstico lo más correcto posible al comienzo de la enfermedad y una estrategia terapéutica individualizada, lo cual depende en gran medida de la precisión de las pruebas diagnósticas tanto en la estadificación inicial como durante la terapia. En este sentido, la PET-<sup>18</sup>FDG ha demostrado su eficacia en la rentabilidad diagnóstica por encima de los MDC y está en discusión su potencial papel pronóstico.

### 2.3.1. Estadificación Inicial

Existen escasas publicaciones que evalúen el valor pronóstico del grado de captación de la PET-<sup>18</sup>FDG en la estadificación inicial de los linfomas, especialmente en la EH. Así en 2009 Ngeow y col.<sup>258</sup>, estudiaron 101 pacientes adultos con LNH y 21 con EH, con un valor medio global de SUV máximo de 12,8 (2,4–52,4) cuando valoramos todos los pacientes, siendo de 12,4 (8,7–27,0) para la EH, de 17,1 (6,4–52,4) para el LNH DCG B, de 16,0 (7,4–25,9) para el LNH tipo Burkitt y de 9,9 (2,9–42,8) para el LNH T. Además, encontraron que cuando el SUV máximo fue > de 10 era predictivo de una línea celular agresiva tipo B o de un componente histológico agresivo, lo cual podía tener implicaciones diagnósticas y terapéuticas. De la misma forma Tomás Papajík y col. en 2010<sup>333</sup> también estudiaron 149 PET-<sup>18</sup>FDG/TAC en pacientes adultos con LNH, encontrando que los valores medios del SUV máximo más alto fue en el LNH subtipo DCG B [15,7 (2,2–40,6)], si bien cuando el SUV máximo era < 10 se superponía ampliamente con el resto de subtipos de LNH. No encontraron correlación del valor del SUV máximo con el valor de la LDH, pero sí encontraron correlación con el Ki-67 ( $r = 0,409$ ;  $p < 0,001$ ), de manera que el SUV máximo en los pacientes con Ki-67  $\leq 60$  y  $> 60$  fue de 8,8 y 14,3, respectivamente ( $p < 0,001$ ), por lo que concluyen que el SUV máximo puede ser un factor pronóstico en los pacientes con LNH. Posteriormente, otros autores evaluaron el valor pronóstico del SUV máximo de la PET-<sup>18</sup>FDG/TAC de estadificación inicial en 110 pacientes con LNH DCG B tratados con rituximab-ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisona (R-CHOP), presentando un SUV máximo de 18,1 (2,0–36,4) y encontrando asociación sólo entre el SUV máximo y el estado funcional o *performance status* y el Ki-67. El análisis multivariante encontró asociación independiente entre el SUV máximo y una menor tasa de respuesta completa. La tasa de SLE a los 3 años en pacientes con un valor de SUV máximo < 30 y éstos con SUV máximo  $\geq 30$ , fue del 78% y 51% ( $p = 0,06$ ), respectivamente, mientras que la tasa de SG fue del 86% y 71% ( $p = 0,03$ ). Los autores concluyen que el SUV

máximo alto constituye un factor pronóstico desfavorable tanto de la SLE como de la SG, independientemente del índice pronóstico internacional (IPI), en pacientes con LNH DCG B<sup>334</sup>. Estos datos, son apoyados por los resultados obtenidos por Miyazaki y col. en 2013<sup>335</sup>, que presentaron un valor de SUV máximo de 21,0 (8,2–47,1) y tras análisis con otros factores pronósticos concluyeron que el SUV máximo en pacientes diagnosticados de LNH DCG B es un predictor importante de la progresión de la enfermedad, especialmente en aquellos pacientes con un IPI desfavorable. No hemos encontrado ninguna publicación que analice estas variables en pacientes pediátricos con linfoma.

En nuestro estudio, el valor medio global del SUV máximo fue de 8,77 (límites: 1,90-18,80), siendo inferior al publicado por Ngeow y col.<sup>258</sup>. De la misma forma el valor medio de SUV máximo en la EH fue de 7,80 (límites: 1,90-14,50), mientras que en las 16 exploraciones de LNH el valor medio de SUV máximo fue de 10,24 (límites: 3,40-18,80), siendo ambos valores también inferiores a los publicados por Ngeow. En nuestro estudio, el valor medio del SUV máximo en el LNH DCG B fue de 9,40 (5,90-13,00) y en el linfoma tipo Burkitt de 12,45 (6,80-18,80), siendo también valores inferiores a los descritos por dichos autores. Los valores medios del SUV máximo en el LNH DCG B descritos en las publicaciones de T. Papajík<sup>333</sup>, D. Chihara<sup>334</sup> y Y. Miyazaki<sup>335</sup> también eran superiores a los de nuestra serie. Tan sólo el valor medio del SUV máximo [10,55 (3,40-14,70)] que incluía un caso de LACGT y dos de LLT, fue superior al descrito por Ngeow y col.<sup>258</sup> en los 17 casos de LNHT [9,9 (2,9–42,8)] que incluían 9 casos de LNH NK-T y 8 casos de LNH periférico de células T/LNH cutáneo T, aunque dicha comparación está limitada por el escaso número de casos con LNHT en nuestro trabajo. Así en general, nuestros valores de SUV máximo son inferiores a los descritos en las distintas publicaciones que evalúan dicha variable en pacientes adultos con linfoma. En nuestra experiencia clínica, este hecho también ocurre en otros tumores pediátricos como el neuroblastoma. Esto es debido a las características metabólicas de los tejidos en crecimiento de los niños.

En nuestro trabajo encontramos asociación entre la captación inicial de <sup>18</sup>F DG con el tipo histológico con un valor del SUV máximo más alto en el LNH con respecto a la EH poniendo de manifiesto la asociación con linfomas agresivos tal como describen otros autores. Así mismo detectamos una correlación, aunque de carácter débil, entre el valor del SUV máximo y el Ki-67, tal y como describe T. Papajík<sup>333</sup> y D. Chihara<sup>334</sup>. Al igual que otros investigadores no encontramos asociación entre el SUV con el resto de parámetros biológicos, por lo que, estos resultados en pacientes pediátricos con linfoma están en consonancia con los descritos para los pacientes adultos. Sin embargo, en nuestra serie sí encontramos que ningún paciente con SUV máximo < 4 pertenecía al grupo pronóstico 3 (desfavorable), ni presentó afectación esplénica, ni megalias, ni fiebre, ni astenia, ni anorexia, ni pérdida de peso, ni dolor ni sudoración. Tampoco ningún paciente con un SUV máximo menor de 4 presentó síntomas B en los pacientes con EH.

Con respecto a la correlación entre el SUV y la supervivencia de los pacientes, a diferencia de otros autores como D. Chihara<sup>334</sup> y Y. Miyazaki<sup>335</sup>, no encontramos una correlación significativa entre dicha asociación. Esto puede ser debido a las diferencias biológicas entre los linfomas pediátricos y los linfomas en adultos, y en especial a las diferencias de mortalidad ya descritos previamente en datos internacionales de la EH<sup>206</sup>. Esto también coincide con los datos españoles en los que la tasa ajustada de mortalidad por 100.000 habitantes, para el quinquenio 2002-2006 en España, en hombres es de 4,97 y 0,52 para el LNH y EH, respectivamente, mientras que en mujeres es de 3,21 y 0,31, respectivamente. Las tasas estandarizadas por millón de habitantes, en menores de 15 años, para el periodo 2002-2006 en España, en niños es de 2,84 y 0,06, para el LNH y EH, respectivamente, mientras que en las niñas es de 1,19 y 0,06, respectivamente<sup>336</sup>.

La presencia de masa *bulky* sigue siendo un factor pronóstico importante en algunos linfomas<sup>76, 337</sup>, concretamente la masa *bulky* se considera un factor de mal pronóstico en la EH en estadio limitado<sup>338</sup> (no en el estadio avanzado). La masa *bulky* en pacientes con LNH DCG B con pronóstico favorable es predictiva de una menor supervivencia<sup>339</sup>, pero no en pacientes de mal pronóstico, probablemente porque su influencia es reemplazada por otros factores que reflejan la enfermedad voluminosa<sup>340</sup>, aunque las mediciones unidimensionales no evalúa la carga tumoral total.

Se están desarrollando nuevos métodos de contorneado para la TC<sup>341</sup> y la PET<sup>342</sup> para medir el volumen tumoral total, incluyendo métodos que combinan la actividad metabólica y tamaño anatómico o volumen, para valorar su potencial pronóstico. Así estudios recientes muestran el valor pronóstico del volumen metabólico tumoral (VMT) en la estadificación inicial de los linfomas agresivos. Así Sasanelli y col.<sup>343</sup> muestran como en 114 pacientes adultos con LNH DCG B la SLE a los 3 años fue del 77% en el grupo de pacientes con un VMT total bajo ( $\leq 550 \text{ cm}^3$ ) y del 60% en los pacientes con VMT total alto ( $> 550 \text{ cm}^3$ ) ( $p = 0,04$ ), de la misma forma la SG fue del 87% y del 60%, respectivamente ( $p = 0,0003$ ). Además, encuentran que el VMT total pre-terapia es un predictor pronóstico independiente de la SG. A resultados similares llegan Kanoun y col.<sup>344</sup> en 59 pacientes adultos con EH, que demuestran que el VMT total pre-terapia tiene un importante valor pronóstico en estos pacientes, constituyendo un factor pronóstico independiente de la respuesta precoz al tratamiento y en combinación con la  $\Delta\text{SUV}_{\text{max}}$  entre el PET basal y el PET tras dos ciclos de QT permite estratificar los pacientes en tres grupos de riesgo. No estaba entre los objetivos de nuestro estudio realizar el cálculo del VMT en la PET-<sup>18</sup>FDG de estadificación inicial, dado que es un concepto de introducción muy reciente, por lo que no podemos corroborar estos datos en pacientes pediátricos.

Todas estas publicaciones muestran resultados prometedores sobre el valor pronóstico de la PET-<sup>18</sup>FDG, que podrían ser de utilidad para definir nuevas estrategias terapéuticas adaptadas al riesgo de forma individualizada, aunque actualmente se requiere de su validación con estudios prospectivos a largo plazo.

### 2.3.2. Evaluación de la Respuesta al Tratamiento Quimioterápico de Primera Línea

Como ya hemos comentado el desarrollo de nuevos agentes quimioterápicos para el tratamiento de la EH y del LNH, ha permitido que actualmente la tasa de curación del linfoma en los pacientes pediátricos sea muy alta, aunque actualmente es un reto aumentar la tasa de curación en los pacientes con enfermedad refractaria o con recurrencia. De la misma manera es fundamental disminuir la toxicidad iatrogénica debida a los propios tratamientos en estos pacientes, especialmente en los pacientes de bajo riesgo.

En los últimos años la PET-<sup>18</sup>F DG ha presentado resultados prometedores de su valor pronóstico en pacientes adultos<sup>345</sup>, siendo los datos más limitados en pacientes pediátricos<sup>182</sup>.

#### 2.3.2.1. Evaluación de la Respuesta Intermedia

Una reducción rápida de la captación de <sup>18</sup>F DG tras la QT se asocia con un buen pronóstico en los pacientes con linfoma, mientras que la persistencia de la captación de <sup>18</sup>F DG supone un mal pronóstico. Con el fin de facilitar una terapia adaptada al riesgo de cada paciente se ha utilizado la PET-<sup>18</sup>F DG para contribuir a identificar los pacientes con mayor riesgo de recaída durante o después tratamiento, de la misma manera que puede ayudar a distinguir pacientes con resultado favorable, que podrían beneficiarse de una escalada de la intensidad del tratamiento, de lo que se deriva una reducción de la toxicidad relacionada con el tratamiento.

La PET-intermedia se realiza con frecuencia en la práctica clínica y ensayos terapéuticos siendo recomendada por algunas guías internacionales<sup>346</sup>, con el objetivo de asegurar la efectividad del tratamiento y excluir la posibilidad de progresión de la enfermedad. La PET-intermedia muestra la respuesta metabólica más precozmente que la respuesta anatómica y tiene potencial para reemplazar la TC.

Se conoce bien que la respuesta precoz de la enfermedad tras el tratamiento, es un factor pronóstico independiente en los pacientes adultos con EH<sup>186-188</sup>, superando al Internacional Pronóstico Score (IPS)<sup>347</sup> y IPI<sup>289</sup>. Estos hallazgos ponen de relieve el potencial de usar la PET-intermedia para adaptar el tratamiento según la respuesta individual.

Spaepen y col., ya en 2001<sup>189</sup> describieron la utilidad de la <sup>18</sup>F DG para evaluar la respuesta tras la primera línea de QT con el objetivo de evitar tratamientos adicionales innecesarios y por lo tanto toxicidad iatrogénica, en pacientes adultos con EH. Puede identificar con exactitud los pacientes con enfermedad residual tras la QT que se pueden beneficiar de tratamientos adicionales (siendo de especial interés en pacientes con masa residual) y puede ayudar en el diseño del campo de radiación en pacientes que van a ser tratados con RT en los campos con enfermedad. Estudios más recientes evalúan la respuesta precoz tras el segundo o tercer ciclo, así Hutchings y col.<sup>190</sup>, presenta una serie de 85 pacientes adultos con EH, y muestra una asociación altamente



significativa entre la respuesta precoz evaluada con PET-<sup>18</sup>FDG, tras los 2-3 ciclos de QT, y el tiempo de SLE y la SG ( $p < 0,0001$  y  $p < 0,03$ , respectivamente), encontrando que el tiempo de SLE a los 5 años era del 91,5%, cuando la PET-<sup>18</sup>FDG era negativa (o con mínima captación de <sup>18</sup>FDG) y del 38,5% cuando la PET-<sup>18</sup>FDG era positiva, siendo el valor predictivo de la PET-<sup>18</sup>FDG independiente del estadio de la enfermedad.

Otros estudios similares encontraron los mismos resultados cuando utilizaron la PET-<sup>18</sup>FDG tras 2 ciclos de ABVD destacando el estudio de Gallamini y col. en 2007<sup>347</sup> que incluyeron 260 pacientes adultos con EH en estadio limitado y avanzado, encontrando que la SLE a los 2 años para los pacientes con PET-<sup>18</sup>FDG patológica tras 2 ciclos de ABVD fue de 12,8% frente al 95,0% cuando la PET-<sup>18</sup>FDG fue negativa ( $p < 0,0001$ ). En el análisis univariado, el resultado del tratamiento se asoció significativamente con la PET-<sup>18</sup>FDG tras 2 ciclos de ABVD ( $p < 0,0001$ ), con el estadio IV ( $p < 0,0001$ ), leucocitosis  $>$  de 15.000 ( $p < 0,0001$ ), linfopenia ( $p < 0,001$ ), IPS como una variable continua ( $p < 0,0001$ ), afectación extranodal ( $p < 0,0001$ ), y enfermedad voluminosa *bulky* ( $p = 0,012$ ). En el análisis multivariado, sólo la PET-<sup>18</sup>FDG tras 2 ciclos de ABVD resultó ser significativa ( $p < 0,0001$ ), por lo que se concluye que la PET-<sup>18</sup>FDG intermedia tras 2 ciclos de ABVD es un predictor superior que el IPS y se perfila como la herramienta más importante para la planificación del tratamiento adaptado al riesgo en la EH.

Otro estudio evaluó 69 pacientes tratados con BEACOPP encontrando una SLE a los 4 años del 96% y 78%, en los pacientes con PET-intermedia negativa y positiva, respectivamente ( $p = 0,016$ )<sup>348</sup>. La capacidad de la PET-<sup>18</sup>FDG intermedia para predecir el pronóstico depende del tipo de linfoma, así como del régimen terapéutico, por lo que los resultados obtenidos con ABVD no se pueden extrapolar a los obtenidos con BEACOPP.

Estos estudios pusieron de manifiesto el potencial de la PET-<sup>18</sup>FDG para individualizar el tratamiento en función de su respuesta durante la QT, ya que el buen pronóstico asociado con una PET-<sup>18</sup>FDG intermedia negativa ha dado lugar a la cuestión de si la QT de duración corta sin RT es una opción terapéutica para los pacientes con EH en estadio limitado y grupo de riesgo favorable que tienen una PET-<sup>18</sup>FDG intermedia negativa durante el tratamiento ABVD.

Se han publicado los resultados del estudio RAPID<sup>349</sup> del grupo del Instituto Nacional de Investigaciones Oncológicas del Reino Unido (Estudio Terapia Adaptada a la Respuesta mediante la PET en EH en estadio limitado) que incluye 602 pacientes con EH en estadio limitado [I y IIA (no *bulky*)] tratados con 3 ciclos de ABVD y utilizó la escala 5PS de Deauville. Se usó una puntuación conservadora, de manera que con una puntuación de 1 o 2 se consideró como RMC. Los pacientes que presentaban una PET-<sup>18</sup>FDG intermedia negativa fueron asignados al azar para recibir RT o ningún tratamiento, mientras que los pacientes con una PET-<sup>18</sup>FDG intermedia positiva recibieron un ciclo más de ABVD y RT (30 Gy). La SLE y SG a los 3 años en los 420 pacientes aleatorizados tras PET-<sup>18</sup>FDG intermedia negativa fue del 93,8% y 97,0% en el grupo que recibió RT y del 90,7% y 99,5%, respectivamente, en el grupo que no recibió ningún tratamiento

adicional [diferencia de riesgo 2,9; 95%IC: 10,7% a 1,4%]. Por otra parte la SLE y la SG en el grupo PET-<sup>18</sup>FDG intermedia positiva fueron del 85,9% y 93,9%, respectivamente (mediana del periodo de seguimiento: 46 meses). En el análisis multivariable la PET-<sup>18</sup>FDG intermedia fue un predictor independiente de la SLE a los 3 años, a pesar del uso de una respuesta adaptada al diseño. Los datos de este estudio sugieren que los pacientes con EH en estadio limitado con una PET-<sup>18</sup>FDG intermedia negativa o con mínima captación después de 3 ciclos de ABVD tienen un excelente pronóstico con sólo ese tratamiento. Estos datos requieren un seguimiento más prolongado para evaluar el control de la enfermedad y la aparición de riesgos tardíos. Otros estudios en EH y LNH han informado de que aumentando el umbral para definir la RMC mejora el VPP, manteniendo un alto VPN<sup>350, 351</sup>.

Con estos resultados las puntuaciones 1 y 2 de la escala 5PS de Deauville se considera que representan la RMC. La puntuación 3 también probablemente representa RMC en la PET-intermedia y un buen pronóstico en la PET-final tras la finalización del tratamiento estándar<sup>352</sup>. Sin embargo, en los ensayos clínicos donde se utiliza la desescalada en base de la respuesta de la PET-<sup>18</sup>FDG, puede ser preferible considerar la puntuación 3 como respuesta inadecuada para evitar infra-tratamiento<sup>353</sup>.

En el estudio H10 de la EORTC<sup>354</sup>, aleatorizaron 1.137 pacientes adultos con EH en estadio limitado. Cuando la PET-<sup>18</sup>FDG intermedia es negativa el tratamiento en el grupo estándar es de 3 o 4 ciclos de ABVD para la enfermedad favorable o desfavorable, respectivamente, seguido de RT (30 Gy + 6 Gy en lesiones residuales), mientras que en el grupo experimental tras 2 ciclos de ABVD, los pacientes recibieron 3 ciclos (favorable) o 4 ciclos (desfavorables) de ABVD sin RT. Cuando la PET-<sup>18</sup>FDG intermedia es positiva, los pacientes recibieron 2 ciclos de BEACOPP escalados. En el grupo favorable la PET-<sup>18</sup>FDG intermedia fue negativa en el 85% de los pacientes y se produjeron diez eventos, uno en el grupo estándar y nueve en el grupo experimental [SLE al año fue del 100% y 94,9% para el grupo estándar y experimental respectivamente, hazard ratio (HR) 9,36 (CI: 2,45-35,73)]. En el grupo desfavorable la PET-intermedia fue negativa en el 74,8% de los pacientes y ocurrieron 23 eventos; siete en el grupo estándar y 16 en el grupo experimental [SLE al año: 97,3% y 94,7% para el grupo estándar y experimental, HR = 2,42 (CI: 1,5-4,36)]. Debido a que el riesgo de recaída precoz para los pacientes con EH clásico en estadio I-II no irradiado fue significativamente más alto que para los pacientes que recibieron RT complementaria, se aconsejó detener la asignación aleatoria para los primeros pacientes con PET-<sup>18</sup>FDG negativa por lo que se cerró el «brazo» sin RT. El estudio continua para investigar los efectos del tratamiento escalados en los pacientes con PET-<sup>18</sup>FDG intermedia positiva.

Así los estudios H10 y RAPID llegan a conclusiones opuestas respecto a la posibilidad de omitir la RT en pacientes con PET-<sup>18</sup>FDG intermedia positiva. Los resultados finales de ambos estudios requieren un seguimiento más prolongado.

Actualmente, se han iniciado dos nuevos estudios por el «Grupo alemán de la en-



fermedad de Hodgkin» en estadio limitado. Así mismo, están en marcha multitud de ensayos para la EH en estadio avanzado.

Numerosas publicaciones muestran como en el LNH agresivo una disminución rápida de la captación de la  $^{18}\text{F}$ FDG durante el tratamiento con la QT se asocia con un buen pronóstico. En el LNH DCG B conocer de forma precoz si existe una mala respuesta es especialmente importante porque el tratamiento de rescate de enfermedad progresiva o recidivante es menos trascendente en la era del rituximab<sup>355</sup>.

Así en estudios que incluyen 924 pacientes tratados con CHOP o doxorubicina, ciclofosfamida, vindesina, bleomicina y prednisona (ACVBP)  $\pm$  rituximab y se hace una PET- $^{18}\text{F}$ FDG tras 2–4 ciclos de tratamiento, se obtiene una SLE a los 2 y 5 años del 73-86% cuando la PET- $^{18}\text{F}$ FDG intermedia es negativa<sup>287-289, 301, 356-360</sup>. Por otra parte varios de estos estudios demuestran un pobre pronóstico cuando la PET- $^{18}\text{F}$ FDG intermedia es positiva con una SLE a los 2, 3 y 5 años del 0%, 18% y del 29-43%, respectivamente<sup>287, 289, 357, 359</sup>. Los otros cuatro estudios presentaban resultados más favorables de SLE a los 2 y 3 años del 47 y 66%<sup>301, 356, 358, 360</sup>, que pueden ser debido por una parte al mejor pronóstico del LNH DCG B tratado con rituximab y por la otra la posible captación de  $^{18}\text{F}$ FDG por procesos inflamatorios asociados con el rituximab.

Sin embargo, aunque los datos sobre la PET- $^{18}\text{F}$ FDG intermedia son favorables<sup>289</sup> datos más recientes han sugerido que la PET- $^{18}\text{F}$ FDG intermedia es menos predictiva para la respuesta cuando se usa la immunoquimioterapia<sup>356</sup>, y la PET- $^{18}\text{F}$ FDG final de tratamiento es un predictor mejor.

La PET- $^{18}\text{F}$ FDG intermedia con evaluación visual tiene muy buenos resultados en la EH avanzada tratada con ABVD con un VPN alto con una SLE ( $\geq 2$  años) de aproximadamente el 95%, y un PPV aceptable, con una SLE ( $\geq 2$  años) entre el 13% y el 27%.

Los estudios iniciales utilizando el análisis visual para la PET- $^{18}\text{F}$ FDG intermedia en el LNH DCG B también fueron favorables<sup>287</sup>, pero más estudios recientes han demostrado buen VPN, con una SLE  $\geq 2$  años de 73% a 86% para los pacientes con exploraciones negativas, pero con un PPV más variable. La SLE para los pacientes con la PET- $^{18}\text{F}$ FDG intermedia positiva en estudios recientes ha oscilado entre el 18% y el 74%<sup>359, 362</sup>. La caída del VPP puede estar relacionada con la mejora de los resultados con rituximab o a un mejor cuidado<sup>340, 363</sup> o puede deberse al incrementos de FP en pacientes tratados con la inmunoterapia<sup>302</sup>.

Se han utilizado métodos para mejorar el valor predictivo de la PET- $^{18}\text{F}$ FDG intermedia realizando un análisis semicuantitativo para medir la reducción del SUV máximo en la lesión de mayor actividad glicolítica en el estudio basal y después del tratamiento<sup>364, 365</sup>. El uso de la cuantificación para mejorar en la evaluación visual ha sido explorado en el LNH DCG B, y el grupo francés de linfomas del adulto (GELA) ha publicado datos que sugieren que la  $\Delta\text{SUV}$  predice mejor que la evaluación vi-

sual el resultado final en el LNH DCG B<sup>362</sup>, siendo corroborado posteriormente en un análisis retrospectivo aplicado a un ensayo clínico donde el tratamiento fue adaptado de acuerdo a la evaluación visual con PET-<sup>18</sup>FDG intermedia informando que la  $\Delta$ SUV máximo a las dos y cuatro ciclos fue predictiva de la SLE, mientras que el análisis visual no lo era<sup>366</sup>.

Con el análisis semicuantitativo es necesario establecer el límite óptimo de corte que variará según el momento en que se realiza la PET durante el tratamiento, estableciéndose por Itti y col., en una disminución del SUV > 70% para definir la respuesta de la PET-intermedia tras 4 ciclos de QT<sup>365</sup>. También se ha utilizado el  $\Delta$ SUV para medir prospectivamente la respuesta en los estudios *Positron Emission Tomography Guided Therapy of Aggressive Non-Hodgkin's Lymphomas* (PETAL) y *GA101 in Newly Diagnosed Diffuse Large B Cell Lymphoma* (GAINED) que son estudios que exploran la respuesta al tratamiento adaptado con inmunquimioterapia<sup>367</sup>. En concreto en el estudio PETAL los pacientes adultos con LNH con mala respuesta en PET-<sup>18</sup>FDG intermedia tras 2 ciclos de R-CHOP ( $\Delta$ SUV < 66%) se aleatorizaron para recibir tratamiento con 6 ciclos del régimen de la leucemia linfoblástica aguda (también se utiliza para el tratamiento del LNH tipo Burkitt) ó para recibir 6 R-CHOP; mientras que los pacientes con buena respuesta de PET-<sup>18</sup>FDG intermedia ( $\Delta$ SUV  $\geq$  66%) se asignaron al azar para recibir otros cuatro o seis ciclos de R-CHOP. En pacientes con PET-<sup>18</sup>FDG intermedia positiva, la recaída fue 6 veces más frecuente que en los pacientes con PET-<sup>18</sup>FDG intermedia negativa.

Un estudio retrospectivo publicó que un valor de corte del  $\Delta$ SUV de 66%, informó que la PET-<sup>18</sup>FDG intermedia fue predictiva de respuesta en el LNH DCG B<sup>360</sup>, mientras que otros autores no encontraron asociación entre el  $\Delta$ SUV y la SLE<sup>302</sup> y otros a su vez publican que el  $\Delta$ SUV es predictivo de respuesta pero utilizan diferentes puntos de corte para el  $\Delta$ SUV, de 76% y 92% respectivamente<sup>351, 368</sup>.

En la literatura se ha encontrado que los umbrales van del 66% al 91%<sup>351, 369</sup>, por lo que el uso del  $\Delta$ SUV requiere de nuevos estudios y depende de la estandarización correcta de la metodología PET, incluyendo la adquisición de la exploración, y una calibración y control de calidad de mantenimiento adecuado de los tomógrafos PET<sup>370</sup>. Destacar que el punto de corte óptimo está también probablemente influenciado por el tiempo, con una tendencia hacia un punto de corte superior cuanto más tarde se realice la exploración durante el tratamiento<sup>365</sup>. Aunque el objetivo de la cuantificación es obtener una evaluación más objetiva, sigue siendo necesaria la integración con la información clínica para excluir variables de confusión. Se han publicado directrices informando del método mejor para llevar a cabo la PET en ensayos clínicos multicéntricos que a su vez son también recomendables para la práctica clínica, especialmente si se usan aplicaciones cuantitativas<sup>196</sup>.

Otra medida semicuantitativa propuesta es el SUV pico, un volumen de 1 cm<sup>3</sup> que contiene la zona más caliente del tumor, que puede ser menos sensible al ruido y la resolu-

ción y posiblemente más reproducible. También se están investigando si los cambios en el VMT y la glucólisis total de la lesión (GTL) calculado como MTV por el SUV medio son medidas adicionales para caracterizar mejor la enfermedad<sup>371</sup>. Sin embargo, los informes preliminares han sugerido cambios en el VMT y la GTL que no son predictivos en el LNH DCG B<sup>342, 372</sup>. Los resultados de un estudio PET R-CHOP del Instituto Nacional de Investigaciones Oncológicas del Reino Unido que miden la SLE en 200 pacientes con LNH DCG B en el que los médicos fueron cegados a la PET-<sup>18</sup>FDG intermedia están a la espera<sup>373</sup>. Este y otros estudios puede ayudar a determinar si la cuantificación mejorará el rendimiento de la PET-<sup>18</sup>FDG intermedia en el LNH DCG B<sup>366</sup>.

En conclusión, la estandarización de los métodos de la PET es obligatoria para el uso de enfoques cuantitativos y deseable para la práctica clínica rutinaria. Los datos sugieren que las medidas cuantitativas podrían ser utilizadas para mejorar en el análisis visual de la evaluación de la respuesta en el LNH DCG B, pero esto requiere una mayor validación en ensayos clínicos.

Es importante recordar que hoy por hoy no hay evidencias suficientes y concluyentes y todavía está en discusión la modificación de la terapia estándar en base sólo a los resultados de la PET-<sup>18</sup>FDG intermedia<sup>374</sup>, una pregunta que actualmente se aborda en ensayos clínicos en todo el mundo. No obstante, la PET-<sup>18</sup>FDG intermedia puede ser de ayuda para confirmar que los pacientes están respondiendo al tratamiento, excluyendo la progresión de la enfermedad. La PET-<sup>18</sup>FDG/TAC intermedia debe reemplazar a la TC, cuando esté indicada la valoración de la respuesta intermedia. Los resultados de la PET-<sup>18</sup>FDG/TAC siempre se deben interpretar en el contexto de la situación clínica y el pronóstico inicial de la enfermedad, y a ser posible en un entorno multidisciplinar. Si una PET-<sup>18</sup>FDG intermedia muestra una RMC no hay necesidad de realizar una nueva valoración al final de la terapia si en el curso clínico no se presentan complicaciones<sup>345, 375</sup>.

Las últimas recomendaciones del uso de la PET-<sup>18</sup>FDG intermedia sobre los datos publicados en pacientes adultos, indican que la PET-TAC es superior a la TC sola para evaluar la respuesta precoz. Los ensayos clínicos han evaluado el papel de la terapia adaptada a la respuesta de la PET. Actualmente, el cambio de tratamiento sobre la base de la PET-<sup>18</sup>FDG intermedia no se recomienda, a menos que haya una clara evidencia de la progresión.

Existen escasas publicaciones en niños, pero el estudio AHOD0031 reveló que no existía mejoría significativa de la SLE con la adición de RT en pacientes pediátricos con EH clásica con una respuesta precoz tras 2 ciclos de QT y con una RC tras 4 ciclos<sup>213</sup>. En otro estudio se utilizaron criterios anatómicos y funcionales para omitir la RT en pacientes pediátricos con EH de bajo riesgo pero todavía se observan diferencias significativas según la histología (se omite RT en el 30% de EH EN, 50% de EH CM y 81% de EH PL<sup>215</sup>). Así con el paradigma de que la respuesta precoz es más un reflejo de la quimiosensibilidad que de la respuesta final a la QT, la serie más reciente de ensayos clínicos del «Grupo Oncológico Pediátrico» encontró que en niños con

EH el uso de la PET-<sup>18</sup>FDG intermedia añadió valor predictivo a la TC, permitiendo seleccionar la omisión de la RT de manera óptima tras 2 ciclos de QT en el subgrupo de pacientes con una respuesta precoz rápida, lo que reduce significativamente la proporción de pacientes tratados con RT sin aumentar el riesgo de recaída. En próximos ensayos, se prevé que no más del 40% de los pacientes pediátricos con EH de riesgo bajo e intermedio recibirán RT<sup>213, 215</sup>. Sin embargo, en dichos estudios la PET-intermedia no define por sí sola una población de alto riesgo utilizando el régimen de tratamiento doxorubicina, bleomicina, vincristina, etoposido, prednisona, ciclofosfamida (ABVE-PC). Además, las mejoras en las técnicas de imagen se utilizarán para determinar con mayor precisión las áreas anatómicas a riesgo, y reducir la exposición del tejido normal.

En nuestro grupo, en el 83,87% (26/31) de los estudios PET-intermedios realizados para evaluar la respuesta intermedia de la QT se evidenciaba remisión metabólica de la enfermedad. En 19 habían desaparecido totalmente todas las lesiones detectadas en el estudio inicial y en 7 la respuesta metabólica era «casi completa» (sólo persistía mínima captación no valorable en las lesiones previas). Por histología, en el 86,36% (19/22) de los pacientes con EH y en el 77,77% (7/9) de los pacientes con LNH, la PET-intermedia mostraba respuesta metabólica de la enfermedad. La PET-intermedia identificó captación patológica en 3 pacientes con EH y 2 con LNH, con un promedio del SUV máximo del 3,88 (rango: 1,5-7,9), con un promedio de la  $\Delta$ SUV máximo entre la PET inicial e intermedia de -23,20% (rango: -1,25% / -48%).

En nuestra serie en 5 de los 31 pacientes la PET-intermedia presentaba persistencia de captación patológica y significativa del radiotrazador detectado ya en la estadificación inicial, 3 de ellos habían sido tratados por EH y 2 por LNH. En 2 de los 5 pacientes con PET-intermedia patológica se produjo recurrencia de la enfermedad a los 24 meses y 64 meses, mientras que en los otros 3 pacientes la enfermedad no respondió a la primera línea de tratamiento haciéndose refractaria a los tratamientos posteriores. El 80% (4/5) de los pacientes con PET-intermedia positiva fallecieron, tres de ellos fueron refractarios al tratamiento y el cuarto fue la paciente con la recaída tardía a los 64 meses.

En ninguno de los 26 pacientes con PET-intermedia negativa de nuestra serie recurrió la enfermedad en el periodo de seguimiento (media de 74,44 meses, rango: 17,63-130,86 meses). Ninguno de los 18 pacientes con EH en estadios I, II, y III tenían PET-intermedia patológica y en ninguno de estos pacientes recurrió la enfermedad durante el periodo de seguimiento (media de 76,38 meses, rango: 17,63-130,86 meses), permaneciendo todos ellos vivos y libres de enfermedad. Ninguno de los dos pacientes con LNH en estadio I y II tenían la PET-intermedia patológica y en ninguno de estos pacientes recurrió la enfermedad durante el periodo de seguimiento (media de 62,34 meses, rango: 53,56-71,13 meses), permaneciendo uno de ellos vivo y libre de enfermedad, mientras que el otro paciente falleció por complicaciones por la QT.

El promedio de SLE en los pacientes de nuestra serie con PET-intermedia fue de 67,91 meses (rango: 0-130,86), mientras que el promedio de la SG fue de 69,36 meses (rango: 5,73-130,86), siendo superior tanto la SLE como SG en los pacientes con EH frente a los pacientes con LNH. Los 3 pacientes con EH que fallecieron por la enfermedad tenían un estadio IV en la estadificación inicial (2 subtipo esclerosis nodular y uno predominio linfocítico). Los dos pacientes con LNH que fallecieron por la enfermedad eran subtipo difuso de células grandes B en estadio III y IV. Los 5 pacientes que fallecieron se habían clasificado en el grupo de riesgo 3.

Como ya hemos comentado la mayoría de las publicaciones de la PET-intermedia en pacientes adultos con linfoma muestra como ésta predice la quimiosensibilidad de forma precoz y su pronóstico, aunque hay algunos estudios que muestran resultados contradictorios. Existen escasas publicaciones sobre el valor pronóstico de la PET-intermedia en pacientes pediátricos con linfoma, encontrando que los datos de supervivencia en los pacientes de nuestra serie con EH están en consonancia con los de Miller y col. que en 2006 valoró en 23 pacientes pediátricos y adultos jóvenes con linfoma la utilidad de la PET/TAC-intermedia en la evaluación precoz de la respuesta tras 1 ó 2 ciclos de QT, encontrando que 19 pacientes de los 20 que tenían la PET/TAC-intermedia negativa, estaban libres de enfermedad durante el seguimiento (media: 14,5 meses) y sólo uno presentó recurrencia precoz tras finalizar la QT. Los 3 pacientes restantes con PET-intermedia positiva presentaron nueva PET/TAC-post-tratamiento positiva progresando y requiriendo TCPH<sup>247</sup>. Posteriormente, Furth y col. publicaron que ningún paciente pediátrico con PET-intermedio negativo de su estudio sufrió recaída de la enfermedad con un seguimiento medio de 46 meses<sup>192</sup>.

Por su parte en el estudio de Bakhshi y col. en 2012, de 34 pacientes pediátricos con LNH no linfoblástico en estadio III-IV encontraron que la RMC en la PET-intermedia no predecía significativamente ni la SLE ni la SG ( $p = 0,083$  y  $0,159$ , respectivamente), de manera similar a la TC-intermedia diagnóstica ( $p = 0,18$  y  $0,08$ , respectivamente)<sup>251</sup>. Por último, en el estudio reciente de 2013 Furth y col. para evaluar la PET-intermedia (x2 ciclos) en 16 pacientes pediátricos y adolescentes con LNH, el análisis de Kaplan-Meier no reveló diferencias significativas de la SLE a los 5 años ni para los MDC (76,9% frente a 66,7%;  $p = 0,67$ ), ni para la PET-intermedia con análisis visual (85,7% frente a 66,7%;  $p = 0,34$ ) ni para la PET-intermedia con análisis semicuantitativo medido en  $\Delta\text{SUVmax}$  (88,9% frente a 57,1%;  $p = 0,12$ ), debido a la alta cantidad de FP, especialmente en los pacientes con masa *bulky*, aunque los autores reconocen que no se pueden llegar a conclusiones debido al número limitado de pacientes requiriendo nuevos estudios para evaluar el papel de la PET-intermedia en pacientes pediátricos con LNH con series mayores y más homogéneas de pacientes<sup>294</sup>.

Así estos datos de valor pronóstico de Sameer Bakhshi y Christian Furth no están en relación con los datos de supervivencia de nuestro estudio aunque, creemos son de poco valor por el escaso número de pacientes y el corto periodo de seguimiento.



### 2.3.2.2. Evaluación de la Respuesta Final

Múltiples publicaciones han establecido el papel de la PET-final tras la primera línea de tratamiento quimioterápico en los pacientes adultos con EH y LNH agresivos. Así en 2001 Spaepen K y col. estudiaron 93 pacientes adultos con LNH, encontrando que 56 de los 67 pacientes con PET-final negativa se encontraban en RC con una SLE media de 653 días, y sólo 11 de los 67 pacientes recayeron con una SLE de 404 días. Todos los 26 pacientes con PET-final positiva recayeron con una SLE de 73 días, por lo que los autores concluyen que la persistencia de captación en la PET-final tras la primera línea de QT en pacientes con LNH es predictiva de enfermedad residual o recurrencia, y además predice la SLE en aquellos pacientes que recaen<sup>296</sup>. Similares resultados se encontraron en pacientes adultos con EH, demostrando una SLE significativamente menor en pacientes con PET-final positiva (0-4%) comparado con aquellos con PET-final negativa (85-95%)<sup>295</sup>. Posteriormente, el estudio de 2005 de Juweid y col. mostraba que en pacientes adultos con LNH el uso de la PET+IWC es más exacto en la predicción del tiempo de SLE (con respecto al uso de sólo los criterios IWC), dado que en un análisis multivariante sólo la clasificación IWC+PET fue un predictor independiente estadísticamente significativo para la SLE ( $p = 0,008$  vs  $p = 0,72$  para la clasificación)<sup>286</sup>.

Cerci JJ. y col. en 2010 valoraron 50 pacientes adultos con EH en estadio avanzado después del tratamiento con ABVD y encontraron que la PET-<sup>18</sup>FDG/TAC presentaba una exactitud del 95,9% en la evaluación final de la respuesta al tratamiento en pacientes con RCu/RP tras la primera línea de QT siendo coste-efectiva en esta indicación clínica<sup>299</sup>.

Más recientemente, varias publicaciones han destacado que la PET-final fue altamente predictiva de la SLE y la SG, independientemente del resultado de la PET-intermedia en los pacientes adultos con EH limitada e incluso fue mejor que la PET-intermedia en los pacientes adultos con EH de bajo riesgo<sup>300, 376</sup>.

Hemos visto como la PET-intermedia puede tener un papel en la selección de los pacientes con EH avanzada que se beneficiarán de la RT de consolidación después de pocos ciclos de QT. En el estudio EH-15<sup>377</sup>, 739 pacientes tratados con BEACOPP escalada (escBEACOPP) con masas residuales > 2-5 cm fueron tratados con RT de acuerdo con los resultados de una exploración PET de fin de tratamiento. De estos pacientes, 191 con masas residuales metabólicamente positivas recibieron RT. Los pacientes con masas residuales metabólicamente negativas no fueron tratados con RT, y ambos grupos tuvieron la misma SLE que los pacientes con respuesta radiológica completa. Esta estrategia reduce el uso de la RT en pacientes con EH en estadios avanzados del 70% al 11% en el estudio EH15 [con respecto al estudio EH12<sup>378</sup>]. Por lo tanto, en pacientes con EH en estadio avanzado tratados con BEACOPP que logran RMC no se requiere la RT incluso aunque haya una masa residual. Sin embargo, es importante señalar que estos resultados pueden no ser aplicables a pacientes tratados con ABVD o pacientes con estadio precoz y masa *bulky*, donde se carece de pruebas similares.

Por otra parte, en un estudio con más de 300 pacientes con LNH agresivo han presentado un alto VPN que oscila del 80% al 100%, pero con un VPP más variable del 50% al 100%<sup>379</sup>. Ante la presencia de tejido metabólicamente activo residual, si el tratamiento de rescate es considerado, puede ser necesaria una biopsia. Si la enfermedad residual es considerada poco probable, la exploración podría repetirse más tarde.

Actualmente la PET-<sup>18</sup>FDG/TAC es la exploración estándar para la evaluación final de la respuesta al tratamiento en los linfomas con avidéz por la <sup>18</sup>FDG, aunque hay que tener en cuenta que en la EH y el LNH DCG B con presencia de tejido metabólicamente activo residual, cuando se considera el tratamiento de rescate es recomendable hacer una biopsia<sup>272</sup>.

La importancia de una masa residual si existe RMC en la PET-<sup>18</sup>FDG no está clara, ya que algunas publicaciones sugieren mejores resultados cuando la RMC se asocia con una RC radiológica en la EH y LNH DCG B de los adultos<sup>380, 381</sup>, mientras que otros estudios sugieren que los resultados no se ven afectados por la presencia de una masa residual<sup>377</sup>. Es por esto que actualmente tiene interés investigar sobre la importancia de la PET-final negativa con masas residuales necesitando ensayos clínicos prospectivos.

En nuestro grupo, en el 89,13% (41/46) de los estudios PET-final realizados para evaluar la respuesta final a la primera línea de la QT se evidenciaba remisión metabólica de la enfermedad. Por histología, en el 87,50% (21/24) de los pacientes con EH y en el 90,90% (20/22) de los pacientes con LNH la PET-final mostraba respuesta metabólica de la enfermedad. La PET-final identificó captación patológica en 5 pacientes, aunque en un caso resultó FP. En los 4 pacientes donde persistía enfermedad metabólica el tipo histológico era EH en 3 casos y LNH en 1, con un promedio del SUV máximo del 4,675 (rango: 2-7). Al analizar los 2 casos con PET-final patológica (y que tenían realizado PET-inicial) evidenciamos que en un caso la  $\Delta$ SUV máximo es del -76,47% mientras que en el otro caso, las dos lesiones que persisten presentan una  $\Delta$ SUV máximo del +2,17% y del -4,76%, mientras que en los 3 casos con PET-final patológica (y que tenían realizado PET-intermedio) el promedio de la  $\Delta$ SUV máximo entre la PET intermedia y final es del +278,57% (rango: 50% / +600%).

En 3 de los 41 pacientes con PET-final negativa de nuestra serie recurrió la enfermedad en el periodo de seguimiento (SLE media de 28 meses, rango: 3-60 meses), dos con EH en estadio IV (EN y PL) y 1 caso con LNH DCG B en estadio III.

En total 13,04% (6/46) de los pacientes con PET-final positiva fallecieron, 5 por progresión de la enfermedad linfomatosa y 1 por complicación (LNH tipo Burkitt estadio III). De los 5 pacientes que fallecieron por progresión de la enfermedad, 3 de ellos tenían PET-final positiva y 2 PET-final negativa. El paciente que falleció por complicación tenía PET-final negativa.

Es de destacar que ninguno de los 17 pacientes con EH en estadios I, II y III tenían PET-final patológica y en ninguno de estos pacientes recurrió la enfermedad durante el periodo de seguimiento (media de 71,84 meses, rango: 12,76-125,03 meses) (media: 5,98 años, rango: 1,06-10,42 años), permaneciendo todos ellos vivos y libres de enfermedad. Ninguno de los cuatro pacientes con LNH en estadio I y II tenían la PET-final patológica y en ninguno de estos pacientes recurrió la enfermedad durante el periodo de seguimiento (media de 75,49 meses, rango: 29,16-111,96 meses) (media: 6,29 años, rango: 2,43-9,33 años), permaneciendo todos ellos vivos y libres de enfermedad.

El promedio de la SLE en los pacientes de nuestra serie con PET-final fue de 66,099 meses (rango: 0-145,4 meses), mientras que el promedio de la SG fue de 67,678 meses (rango: 10,633-145,4 meses), siendo superior tanto la SLE como SG en los pacientes con EH frente a los pacientes con LNH. Los 3 pacientes con EH que fallecieron por la enfermedad tenían un estadio IV en la estadificación inicial (uno era subtipo esclerosis nodular, otro celularidad mixta y el tercero predominio linfocítico). Los dos pacientes con LNH que fallecieron por la enfermedad eran subtipo difuso de células grandes B en estadio III y IV. Cuatro de los 5 pacientes que fallecieron por la enfermedad se habían clasificado en el grupo de riesgo 3, el quinto paciente era del grupo 2.

Lopci y col. en 2011, publicaron un estudio retrospectivo sobre el valor de la PET-final en 98 pacientes pediátricos con EH consiguiendo la remisión de la enfermedad en 87 pacientes mientras que los 11 restantes presentaban enfermedad<sup>382</sup>. La PET-final fue positiva en 17 de los 98 pacientes, mostrando enfermedad durante el seguimiento en 7 pacientes (41%), frente a sólo 4 de los 81 pacientes con PET-final negativa ( $p = 0,0001$ ). El análisis de Kaplan-Meier demostró correlación significativa entre la SLE y el resultado de la PET-final ( $p = 0,0001$ ) y la edad *cut-off* al diagnóstico de 13,3 años ( $p = 0,0337$ ), mientras que el estadio de la enfermedad ( $p = 0,7404$ ), grupo terapéutico ( $p = 0,5240$ ) y la presencia de masa *bulky* ( $p = 0,2208$ ) no tuvieron correlación significativa con la SLE. Un análisis multivariante confirmó una correlación estadística significativa con la SLE sólo con los resultados de la PET-final ( $p = 0,0009$ ), por lo que los autores concluyen que en los pacientes pediátricos con EH la edad y los resultados de la PET-final post-quimioterapia son los principales predictores del resultado final y la SLE, siendo el PET el único factor predictivo independiente. Por último, en el estudio de Sameer Bakhshi y col. en 2012, de 34 pacientes pediátricos con LNH no linfoblástico encontraron que tanto la RMC en la PET-final como la respuesta radiológica en la TC diagnóstica con contraste predicen significativamente la SLE ( $p = 0,036$  y  $0,002$ , respectivamente), sin embargo la RMC de la PET-final no predijo significativamente la SG ( $p = 0,067$ ) mientras que la respuesta radiológica con TC diagnóstico con contraste sí encontraron resultados significativos de la SG ( $p = 0,035$ )<sup>251</sup>.

Como vemos nuestros datos con respecto al valor pronóstico de la PET-final están en correlación con los descritos por Lopci y Bakhshi en la EH y en el LNH pediátrico, respectivamente.



### 2.3.3. Diagnóstico de la Recurrencia

En niños con EH frecuentemente aparece una masa residual en la TC realizada al final del tratamiento, pero no existen criterios morfológicos que permitan diferenciar entre tumor viable o tejido fibroso<sup>247</sup>. Sin embargo, Reinhardt MJ y col. han publicado como la PET-<sup>18</sup>FDG es capaz de discriminar, en los pacientes adultos con una masa residual post-tratamiento por EH o LNH, aquellos que tienen bajo riesgo de progresión (<20%) de aquellos con alto riesgo (>80%) de recurrencia<sup>383</sup>.

En nuestra pequeña serie de pacientes en los que se les realizó la PET-<sup>18</sup>FDG ante la sospecha de recurrencia la SLE media fue del 59,88 meses (0-153,16) y la SG media fue del 63,89 meses (5,3-153,16). Siendo tanto la SLE como la SG media superior en los pacientes con EH con respecto a los LNH (64,34 meses versus 57,64) (71,52 versus 60,066), respectivamente.

Ninguno de los 6 pacientes en los que la PET-recurrencia fue negativa durante el periodo de seguimiento se diagnosticó posteriormente de recurrencia y todos están vivos y libres de enfermedad (media SLE y SG: 80,01 meses; rango: 52,4- 125,36 meses). Dos de ellos eran EH esclerosis nodular estadios II y IV y 4 LNH en estadio III (2 LNH tipo Burkitt, 1 DCG B y 1 LACGT). Cuatro de ellos se correspondían con un grupo de riesgo 2 y dos con un grupo de riesgo 3 (EH EN IV y LACG III).

En 5 de los 6 casos con exploraciones PET-recurrencia positivas, se confirmó la enfermedad, y sólo hubo 1 FP por un proceso inflamatorio-infeccioso pulmonar. Dos de ellos eran EH en estadio IV de grupo de riesgo 3 (EN y PL) y 4 LNH en estadio III y IV (1 tipo Burkitt, 1 DCG B, 1 LACG y 1 LLT) de los cuales tres eran del grupo de riesgo 2 y uno del grupo de riesgo 3. Excepto un paciente en que la recurrencia respondió al tratamiento con RT mediastínica, el resto fallecieron incluido el caso FP ya que presentó una recurrencia tardía. En este grupo de pacientes con PET-recurrencia positiva la SG media fue de 47,76 meses (rango: 5,3-153,16 meses).

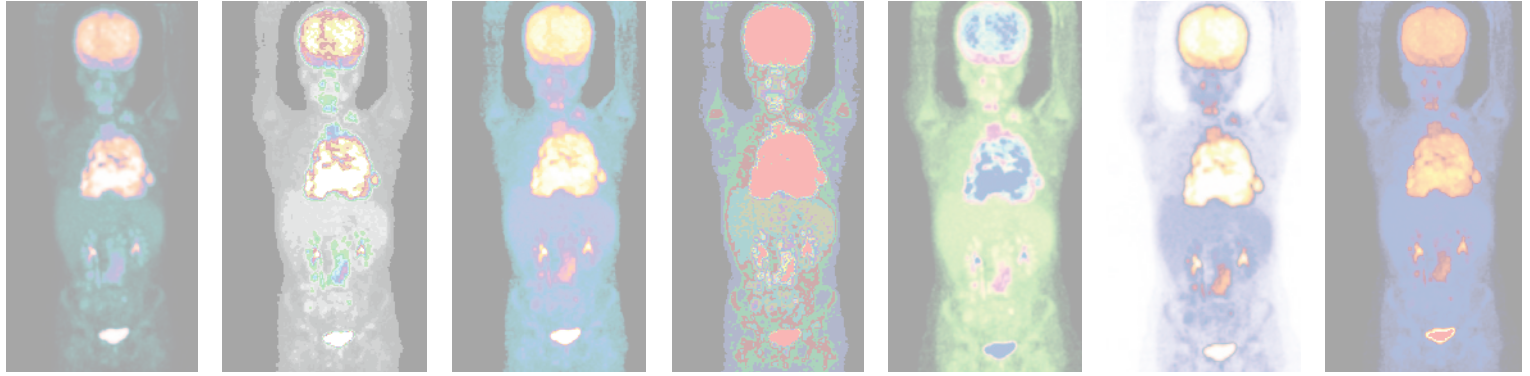
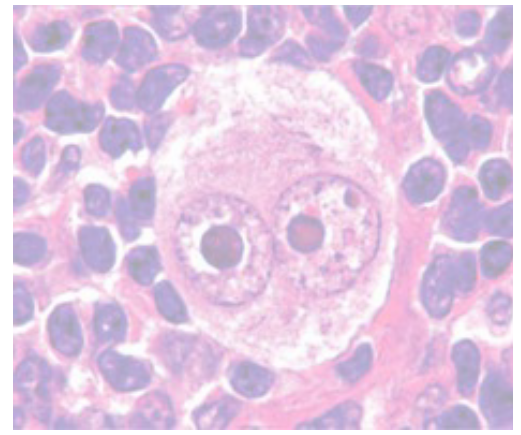
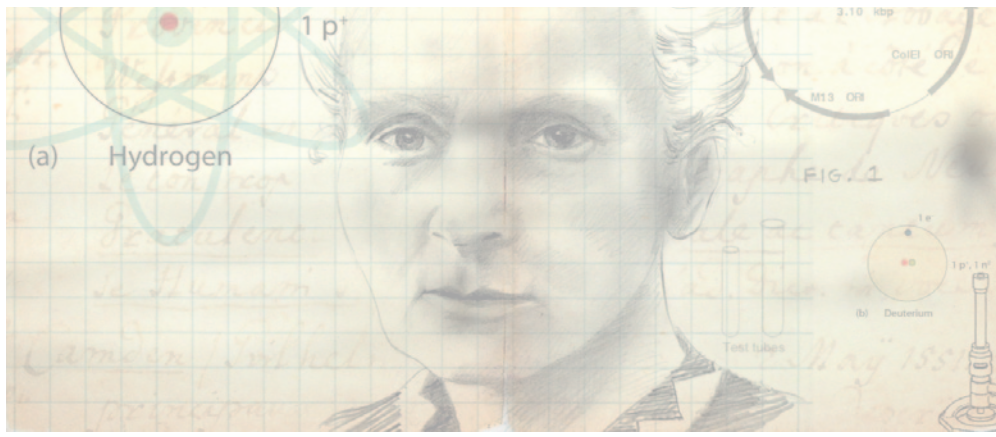
Miller y col. en 2006, estudiaron 31 pacientes pediátricos con linfoma valorando el valor predictivo de la PET-<sup>18</sup>FDG de 76 masas linfomatosas residuales que persistieron en 22 pacientes. En 11 masas (14,4%) en 4 pacientes existió captación significativa de <sup>18</sup>FDG. En las 65 masas residuales de 18 pacientes libres de enfermedad no hubo captación significativa de <sup>18</sup>FDG. Las masas sin captación de <sup>18</sup>FDG no se modificaron o disminuyeron de tamaño o desaparecieron durante el seguimiento mientras que las masas que captaban <sup>18</sup>FDG no se resolvieron sino que crecieron o incrementaron en número. La TC en esta serie presentó un VPP de sólo el 14%<sup>247</sup>.

## 2.4. LIMITACIONES SOBRE EL VALOR PRONÓSTICO

Llama la atención la discordancia en los resultados del VPP de la PET-intermedia en nuestro estudio frente a los publicados en pacientes pediátricos, que podrían estar en relación con las limitaciones de este estudio así como también en los estudios publicados. Entre estas limitaciones está el carácter retrospectivo de la mayoría de los estudios publicados, el limitado número de pacientes debido a la relativa baja incidencia de esta enfermedad en pacientes pediátricos, la excelente tasa de curación de la EH después del tratamiento de primera línea con una baja prevalencia de la recurrencia de la enfermedad que afecta principalmente a la estimación del VPP. También pueden influir la variabilidad metodológica que puede limitar el valor de la PET-<sup>18</sup>F DG en la estimación del VPP, así como la variabilidad en el tratamiento. Otra limitación es la falta de confirmación histológica de las lesiones por razones éticas, por lo que es necesario que el periodo de seguimiento de estos pacientes sea muy prolongado, aspecto éste que se cumple en nuestro trabajo.

Nuestros datos obtenidos son muy prometedores, por lo que es fundamental evaluar un número más elevado de pacientes pediátricos mediante la realización de estudios multicéntricos para un adecuado análisis del valor de la PET-<sup>18</sup>F DG en esta condición clínica. Dada la incorporación de los nuevos tomógrafos híbridos PET/TAC, creemos que la PET/TAC, con TAC en condiciones de máxima seguridad radiológica, puede ser la mejor técnica diagnóstica en los pacientes pediátricos con linfoma, y debe sustituir progresivamente a la TAC convencional.

Considerados en conjunto nuestros resultados muestran importantes concordancias por los distintos apartados de la aplicación de la PET-<sup>18</sup>F DG en el manejo de los linfomas en los pacientes pediátricos, tanto en lo referente a su diagnóstico inicial y en la valoración de su extensión, como muy especialmente en el manejo de su evolución destacando su papel en la evaluación de la respuesta al tratamiento facilitando la utilización de pautas específicas y adaptadas a cada tipo de paciente.



# VI. CONCLUSIONES

15 febrero

★ ★ ★ ★ ★

Día Mundial Contra el  
cáncer infantil



El análisis de los resultados de este estudio de investigación y su comparación con los datos publicados en la literatura científica, nos permiten extraer las siguientes conclusiones:

1. Los indicadores de Validez Diagnóstica de los medios de diagnóstico convencionales en el análisis por lesiones de la estadificación inicial del Linfoma en los pacientes pediátricos fueron:  
Sensibilidad: 70%, Especificidad: 99,5%, Valor Predictivo Positivo: 97,7%, Valor Predictivo Negativo: 92,3% y Validez Diagnóstica Global: 93,1%.
2. Los indicadores de Validez Diagnóstica de la PET-<sup>18</sup>FDG en el análisis por lesiones de la estadificación inicial del Linfoma en los pacientes pediátricos fueron:  
Sensibilidad: 97,9%, Especificidad: 99,8%, Valor Predictivo Positivo: 99,2%, Valor Predictivo Negativo: 99,4% y Validez Diagnóstica Global: 99,4%.
3. La comparación de la PET-<sup>18</sup>FDG frente a todos los Métodos Diagnósticos Convencionales, muestra que en el análisis por paciente la concordancia fue solamente del 40%, debido a que en el 51% de los pacientes la PET-<sup>18</sup>FDG detectó mayor número de lesiones frente a sólo el 12% en los Métodos Diagnósticos Convencionales.
4. Los Métodos Diagnósticos Convencionales estadificaron correctamente el 73% de los pacientes y la PET-<sup>18</sup>FDG estadificó correctamente al 95% de los pacientes pediátricos diagnosticados de Linfoma.
5. En conjunto la PET-<sup>18</sup>FDG tuvo impacto clínico en el 34,4% de los casos en la estadificación inicial de los pacientes pediátricos con Linfoma:
  - 5.1. La PET-<sup>18</sup>FDG evitó técnicas diagnósticas agresivas en el 7,3% de los pacientes.
  - 5.2. La PET-<sup>18</sup>FDG modificó el estadio en el 27% de los pacientes, e indujo cambios en la decisión terapéutica modificando el tratamiento en el 17% de los pacientes (9,7% intermodalidad y el intramodalidad en el 7,3%).
6. El promedio del SUV máximo en la PET-<sup>18</sup>FDG de estadificación inicial de los pacientes pediátricos con linfoma fue 8,775 (1,9-18,8).

7. Solamente se encontró relación entre el valor del SUV máximo de la PET-<sup>18</sup>FDG de estadificación inicial con la clasificación histológica de Enfermedad de Hodgkin y Linfoma no Hodgkin, siendo más elevado en el Linfoma no Hodgkin.
8. Ningún paciente con Enfermedad de Hodgkin y un SUV máximo menor de 4 presentó síntomas B, ni perteneció al grupo de índice pronóstico 3 (desfavorable), ni presentó afectación esplénica, adenomegalias, visceromegalias, astenia, anorexia, o dolor como manifestaciones clínicas al inicio de la enfermedad.
9. Los indicadores de Validez Diagnóstica de la PET-<sup>18</sup>FDG en la evaluación intermedia de la respuesta a la quimioterapia en los pacientes pediátricos con linfoma, fueron:  
Sensibilidad: 83,3%, Especificidad: 100%, Valor Predictivo Positivo: 100%, Valor Predictivo Negativo: 96,2%, y Validez Diagnóstica Global del 96,8%.
10. La PET-<sup>18</sup>FDG en la evaluación intermedia de la respuesta a la quimioterapia de inducción tuvo impacto clínico en el 55% de los pacientes con Linfoma, evitando la radioterapia en el 42%.
11. Existen diferencias significativas entre la Supervivencia Global de los pacientes pediátricos con PET-intermedia patológica y aquellos con PET-intermedia negativa:
  - 11.1. La tasa de mortalidad en los pacientes con PET-intermedia negativa fue solamente del 3,8% (por complicaciones), mientras que el 80% de los pacientes con PET-intermedia positiva fallecieron por la enfermedad linfomatosa.
12. Los indicadores de Validez Diagnóstica de la PET-<sup>18</sup>FDG en la evaluación de la respuesta final a la quimioterapia de primera línea en los pacientes pediátricos con linfoma, fueron:  
Sensibilidad: 80%, Especificidad: 97,6%, Valor Predictivo Positivo: 80%, Valor Predictivo Negativo: 97,6%, y Validez Diagnóstica Global del 95,7%.
13. La PET-<sup>18</sup>FDG en la evaluación de la respuesta final a la quimioterapia de primera línea tuvo un impacto clínico en el 34,78% de los pacientes con linfoma, evitando tratamientos innecesarios en el 19,56%.
14. Existen diferencias significativas entre la Supervivencia Global de los pacientes pediátricos con PET-final patológica y aquellos con PET- final negativa:
  - 14.1. La tasa de mortalidad en los pacientes con PET-final negativa fue del 7,3% frente al 60% de los pacientes con PET-final positiva.

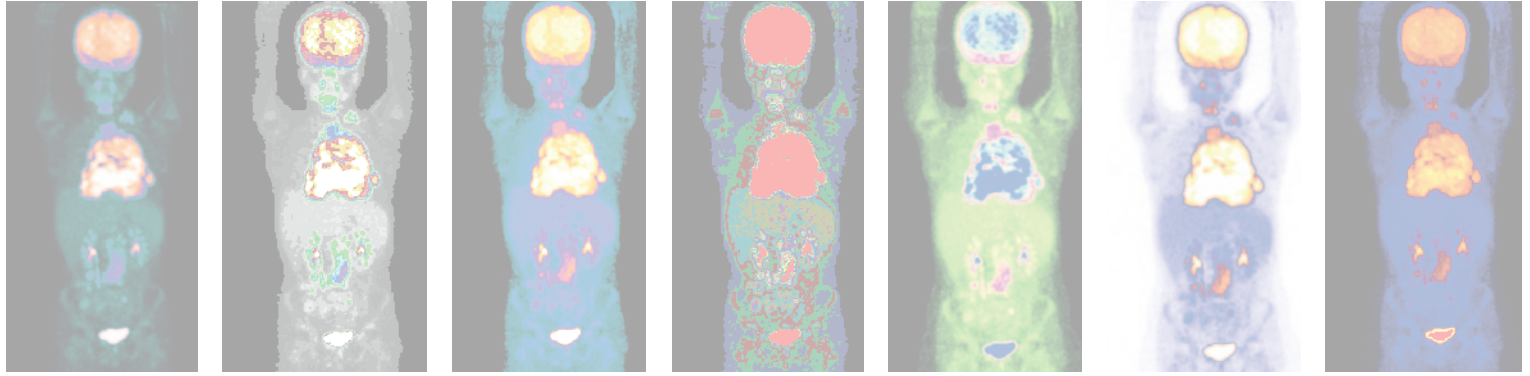
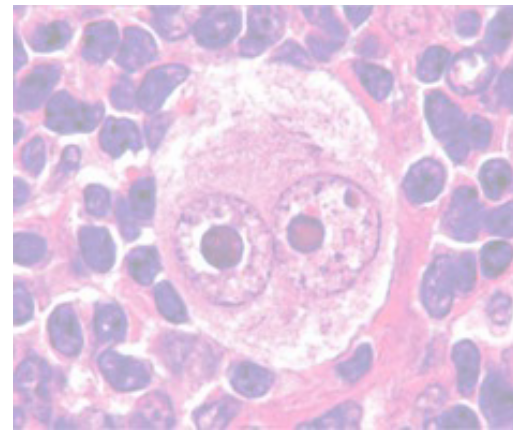


15. Los indicadores de Validez Diagnóstica de la PET-<sup>18</sup>FDG en la sospecha de recurrencia del linfoma en los pacientes pediátricos, fueron:  
Sensibilidad: 100%, Especificidad: 85,7%, Valor Predictivo Positivo: 83,3%, Valor Predictivo Negativo: 100%, y Validez Diagnóstica Global del 91,7%.
16. La PET-<sup>18</sup>FDG en la sospecha de recurrencia tuvo impacto clínico en el 58,33% de los pacientes con linfoma, evitando técnicas diagnósticas agresivas y tratamientos innecesarios.
17. Todos los pacientes con PET-recurrencia negativa permanecían vivos y libres de enfermedad, mientras que la tasa de mortalidad en los pacientes con PET-recurrencia positiva fue del 41,6%.

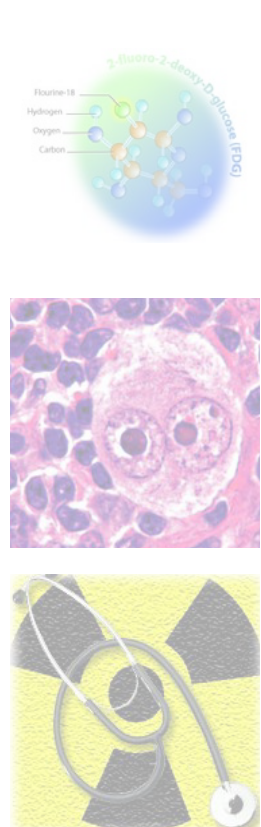
Sin duda la PET-<sup>18</sup>FDG es el método de diagnóstico por imagen de mayor impacto en el manejo de los linfomas infantiles, siendo de especial relevancia en la fijación de la extensión inicial de la enfermedad, la valoración de la respuesta individual a los nuevos tratamientos, y en el diagnóstico precoz de las recurrencias. Es un indicador pronóstico de gran valor y hoy por hoy es imprescindible su uso en el manejo de estos pacientes, aunque el camino de la PET/TAC en esta patología no ha hecho nada más que empezar: En un futuro inmediato asistiremos al desarrollo de avances instrumentales y metodológicos, y de nuevos radiofármacos de diseño dirigidos a dianas moleculares específicas de los distintos subtipos histológicos, que unidos a la práctica de investigaciones prospectivas del uso de estos avances, facilitarán en los próximos años la introducción de mejoras decisivas en el terreno diagnóstico en toda la oncología y muy específicamente en los niños con linfomas.







## VII. BIBLIOGRAFÍA





- 1 Strum S. The Natural History, Histopathology, Staging and Mode of Spread of Hodgkin's Disease. *Ser Hemat.* 1973;VI: 20-115.
- 2 Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, Flandrin G, Muller-Hermelink HK, Vardiman J, et al. The World health Organization Classification of Hematological Malignancies. Report of the Clinical Advisory Committee Meeting, Arlie House, Virginia, novembre 1997. *Mod Pathol.* 2000;13:193-207.
- 3 Ponzinibbio C. La célula de Reed Sternberg: Crónica de una apoptosis que no fue, y es aún, capaz de matar. *Hematologia.* 2013;17(1):46-54.
- 4 Magnani C, Gatta G, Coriazzari I, Kramarova E, Pastore G, Viscomi S, et al. Childhood malignancies in the EURO CARE study: the database and the methods of survival analysis. *Eur J Cancer.* 2001;37:678-86.
- 5 Hudson MM and Donaldson SS. Hodgkin's disease. *Pediatr Clin North Am.* 1997;44:891-906.
- 6 Parkin DM, Stiller CA, Draper JG, Bieber CA, Terracini B, Young JL. International Incidence of Childhood Cancer. Scientific Publication No 87. Lyon: IARC Scientific Publications, 1988.
- 7 Peris Bonet R, Felipe García S, Fuentes García G, Navarro Jordán R, Pardo Romaguera E, Tamarit Giménez C. Cáncer infantil en España. 30 años de estadísticas 1980-2010. Registro Nacional de Tumores Infantiles (RNTI-SEHOP). Valencia: Universitat de Valencia. 2011.
- 8 Bleyer A. Adolescent and young adult (AYA) oncology: the first A. *Pediatr Hematol Oncol.* 2007;24(5):325-36.
- 9 Punnett A, Tsang RW and Hodgson DC. Hodgkin lymphoma across the age spectrum: epidemiology, therapy, and late effects. *Semin Radiat Oncol.* 2010;20(1):30-44.
- 10 Cairo MS, Raetz E, Lim MS, Davenport V and Perkins SL. Childhood and adolescent non-Hodgkin lymphoma: new insights in biology and critical challenges for the future. *Pediatr Blood Cancer.* 2005;45(6):753-69.
- 11 Jaglowski SM, Linden E, Termuhlen AM and Flynn JM. Lymphoma in adolescents and young adults. *Semin Oncol.* 2009;36(5):381-418.
- 12 Jarrett RF. Risk factors for Hodgkin's lymphoma by EBV status and significance of detection of EBV genomes in serum of patients with EBV-associated Hodgkin's lymphoma. *Leuk Lymphoma.* 2003; 44 Suppl 3:S27-32.

- 13 Lee JH, Kim Y, Choi JW and Kim YS. Prevalence and prognostic significance of Epstein-Barr virus infection in classical Hodgkin's lymphoma: a meta-analysis. *Arch Med Res.* 2014;45(5):417-31.
- 14 Grulich AE and Vajdic CM. The epidemiology of non-Hodgkin lymphoma. *Pathology.* 2005;37(6):409-19.
- 15 Lyons SF and Liebowitz DN. The roles of human viruses in the pathogenesis of lymphoma. *Semin Oncol.* 1998;25(4):461-75.
- 16 Chene A, Donati D, Orem J, Mbidde ER, Kironde F, Wahlgren M et al. Endemic Burkitt's lymphoma as a polymicrobial disease: new insights on the interaction between *Plasmodium falciparum* and Epstein-Barr virus. *Semin Cancer Biol.* 2009;19(6):411-20.
- 17 Agostinelli C and Pileri S. Pathobiology of Hodgkin Lymphoma. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2014;6(1):e2014040.
- 18 Falini B, Pileri S, Pizzolo G, Dürkop H, Flenghi L, Stirpe F, et al. CD30 (Ki-1) molecule: a new cytokine receptor of the tumor necrosis factor receptor superfamily as a tool for diagnosis and immunotherapy. *Blood.* 1995;85(1):1-4.
- 19 Marafioti T, Hummel M, Foss HD, Laumen H, Korbjuhn P, Anagnostopoulos I et al. Hodgkin and Reed-Sternberg cells represent an expansion of a single clone originating from a germinal center B-cell with functional immunoglobulin gene rearrangement but defective immunoglobulin transcription. *Blood.* 2000;95(4):1443-50.
- 20 Seitz V, Hummel M, Marafioti T, Anagnostopoulos I, Assaf C, Stein H. Detection of clonal T-cell receptor gamma-chain gene-rearrangements in Reed-Sternberg cells of classic Hodgkin's disease. *Blood.* 2000;95:3020-4.
- 21 Kadin ME, Liebowitz DN. Cytokines and cytokine receptors in Hodgkin's disease. In: Mauch P, et al, eds. *Hodgkin's disease.* Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1999:139.
- 22 Poppema S, Potters M, Emens R, Visser L, van den Berg A. Immune reactions in classical Hodgkin's lymphoma. *Semin Hematol.* 1999;36:253-9.
- 23 Jackson H & Parker F. Hodgkin's Disease. II Pathology. *NEJM.* 1944;231:35-44.
- 24 Piccaluga PP, Agostinelli C, Gazzola A, Tripodo C, Bacci F, Sabattini E et al. Pathobiology of Hodgkin lymphoma. *Adv Hematol.* 2011;2011:920898.
- 25 Pellegrino B, Terrier-Lacombe MJ, Oberlin O, Leblanc T, Perel Y, Bertrand Y, et al; Study of the French Society of Pediatric Oncology. Lymphocyte-predominant Hodgkin's lymphoma in children: therapeutic abstention after initial lymph node resection--a Study of the French Society of Pediatric Oncology. *J Clin Oncol.* 2003;21(15):2948-52.
- 26 Mauz-Körholz C, Gorde-Grosjean S, Hasenclever D, Shankar A, Dörffel W, Wallace WH, et al. Resection alone in 58 children with limited stage, lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma-experience from the European network group on pediatric Hodgkin lymphoma. *Cancer.* 2007;110(1):179-85.

- 27 Hochberg J, Waxman IM, Kelly KM, Morris E and Cairo MS. Adolescent non-Hodgkin lymphoma and Hodgkin lymphoma: state of the science. *Br J Haematol.* 2009;144(1):24-40.
- 28 Pileri SA, Ascani S, Leoncini L, Sabattini E, Zinzani PL, Piccaluga PP, et al. Hodgkin's lymphoma: the pathologist's viewpoint. *J Clin Pathol.* 2002;55(3):162-76.
- 29 Reiter A. Non-Hodgkin lymphoma in children and adolescents. *Klin Pädiatr.* 2013;225 Suppl:S87-93.
- 30 Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 4th ed. Lyon; 2008.
- 31 Busch K, Keller T, Fuchs U, Yeh R-F, Harbott J, Klose I, et al. Identification of two distinct MYC breakpoint clusters and their association with various IGH breakpoint regions in the t(8;14) translocations in sporadic Burkitt-lymphoma. *Leukemia.* 2007;21(8):1739-51.
- 32 Burkitt D. A sarcoma involving jaws in African children. *Br J Surg.* 1958;46:218-23.
- 33 Coakley D. Denis Burkitt and his contribution to haematology/oncology. *Br J Haematol.* 2006;135:17-25.
- 34 O'Connor GT, Davies JN. Malignant tumours in African children. With special reference to malignant lymphoma. *J Pediatr.* 1960;56:526-35.
- 35 Coakley D. 1994 de Villers Lecture--tribute to Denis Burkitt. *Leukemia.* 1995;9 Suppl 1:S1-6.
- 36 Epstein MA, Achong BG, Barr YM. Virus particles in cultured lymphoblasts from Burkitt's lymphoma. *Lancet.* 1964;1(7335):702-3.
- 37 Palmer P. and Reeder M. Burkitt's lymphoma. In: The imaging of Tropical Disease. DVD reproduced from the original text by The Uniformed Services University of the Health Sciences, and distributed by The American College of Radiology, the RSNA, the Radiology Outreach Foundation, and The International Society of Radiology With the Kind Permission of Springer Publishing.
- 38 Diebold J. Burkitt lymphoma. In: Jaffe E, Harris N, Stein H et al., eds. Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Washington, DC: IARC Press; 2001. p.181-4.
- 39 Ferry JA. Burkitt's lymphoma: clinicopathologic features and differential diagnosis. *Oncologist.* 2006;11(4):375-83.
- 40 Boerma EG, van Imhoff GW, Appel IM, Veeger NJGM, Kluin PM and Kluin-Nelemans JC. Gender and age-related differences in Burkitt lymphoma--epidemiological and clinical data from The Netherlands. *Eur J Cancer.* 2004;40:2781-7.



- 41 Knowles DM. Etiology and pathogenesis of AIDS-related non-Hodgkin's lymphoma. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2003;17:785-820.
- 42 Xicoy B, Ribera JM, Esteve J, Brunet S, Sanz MA, Fernández Abellán P et al. Post-transplant Burkitt's leukemia or lymphoma. Study of five cases treated with specific intensive therapy (PETHEMA ALL-3/97 trial). *Leuk Lymphoma.* 2003;44:1541-3.
- 43 Gong JZ, Stenzel TT, Bennett ER, Lagoo AS, Dunphy CH, Moore JO et al. Burkitt lymphoma arising in organ transplant recipients: a clinicopathologic study of five cases. *Am J Surg Pathol.* 2003;27:818-27.
- 44 Bellan C, Stefano L, Giulia de F, Rogena EA, Lorenzo L. Burkitt lymphoma versus diffuse large B-cell lymphoma: a practical approach. *Hematol Oncol.* 2009;27(4):182-5.
- 45 Brazier RM, Arber DA, Slovak ML, Gulley ML, Spier C, Kjeldsberg C et al. The Burkitt-like lymphomas: a Southwest Oncology Group study delineating phenotypic, genotypic, and clinical features. *Blood.* 2001;97:3713-20.
- 46 Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Isaacson PG. Classification of lymphoid neoplasms: the microscope as a tool for disease discovery. *Blood.* 2008;112(12):4384-99.
- 47 Seidemann K, Tiemann M, Lauterbach I, Mann G, Simonitsch I, Stankewitz K et al. Primary mediastinal large B-cell lymphoma with sclerosis in pediatric and adolescent patients: treatment and results from three therapeutic studies of the Berlin-Frankfurt-Münster Group. *J Clin Oncol.* 2003;21(9):1782-9.
- 48 Pizzo P, Poplack D. Hodgkin Lymphoma and Malignant Non-Hodgkin Lymphomas in children. In: Kluwer W, editor. *Principles and practice of pediatric oncology.* 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2011. p. 638-82.
- 49 Burkhardt B, Zimmermann M, Oschlies I, Niggli F, Mann G, Parwaresch R et al. The impact of age and gender on biology, clinical features and treatment outcome of non-Hodgkin lymphoma in childhood and adolescence. *Br J Haematol.* 2005;131(1): 39-49.
- 50 Mathewson RC, Kjeldsberg CR, Perkins SL. Detection of terminal deoxynucleotidyl transferase (TdT) in nonhematopoietic small round cell tumors of children. *Pediatr Pathol Lab Med.* 1997;17(6):835-44.
- 51 Chantada GL, Felice MS, Zubizarreta PA, Diaz L, Gallo G, Sackmann-Muriel F. Results of a BFM-based protocol for the treatment of childhood B-non-Hodgkin's lymphoma and B-acute lymphoblastic leukemia in Argentina. *Med Pediatr Oncol.* 1997;28(5):333-41.
- 52 Mussolin L, Pilon M, Bonato P, Leszl A, Franceschetto G, Di Meglio A, et al. Cytogenetic analysis of pediatric anaplastic large cell lymphoma. *Pediatr Blood Cancer.* 2010;55(3):446-51.
- 53 Krikorian JG, Portlock CS, Mauch PM. Hodgkin's disease presenting below the diaphragm: a review. *J Clin Oncol.* 1986;4(10):1551-62.

- 54 Hodgson DC, Hudson MM, Constine LS. Pediatric Hodgkin lymphoma: maximizing efficacy and minimizing toxicity. *Semin Radiat Oncol*. 2007;17(3):230-42.
- 55 Vela F. Linfomas No Hodgkin y enfermedad de Hodgkin. *Pediatr Integral*. 2004;VIII(6):475-86.
- 56 J. Sánchez de Toledo Codina, C. Sábado Álvarez. Linfomas de Hodgkin y no Hodgkin. *Pediatr integral*. *Pediatr Integral*. 2012; XVI(6):463-74.
- 57 Gobbi PG, Cavalli C, Gendarini A, Crema A, Ricevuti G, Federico M, et al. Reevaluation of prognostic significance of symptoms in Hodgkin's disease. *Cancer*. 1985;56(12):2874-80.
- 58 Wieland A, Kerbl R, Berghold A, Schwinger W, Mann G, Urban C. C-reactive protein (CRP) as tumor marker in pediatric and adolescent patients with Hodgkin disease. *Med Pediatr Oncol*. 2003;41(1):21-5.
- 59 Toma P, Granata C, Rossi A, Garaventa A. Multimodality imaging of Hodgkin disease and non-Hodgkin lymphomas in children. *Radiographics*. 2007;27(5):1335-54.
- 60 Vinnicombe SJ, Reznick RH. Computerised tomography in the staging of Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2003;30 Suppl 1:S42-55.
- 61 Leite NP, Kased N, Hanna RF, Brown MA, Pereira JM, Cunha R, et al. Cross-sectional imaging of extranodal involvement in abdominopelvic lymphoproliferative malignancies. *Radiographics*. 2007;27(6):1613-34.
- 62 Front D, Bar-Shalom R, Epelbaum R, Haim N, Ben-Arush MW, Ben-Shahar M, et al. Early detection of lymphoma recurrence with gallium-67 scintigraphy. *J Nucl Med*. 1993;34(12):2101-4.
- 63 Mahoney DH, Schreuders LC, Gresik MV, McClain KL. Role of staging bone marrow examination in children with Hodgkin disease. *Med Pediatr Oncol*. 1998;30(3):175-7.
- 64 Reiter A. Diagnosis and treatment of childhood non-hodgkin lymphoma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2007:285-96.
- 65 Lister TA, Crowther D, Sutcliffe SB, Glatstein E, Canellos GP, Young RC, et al. Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds meeting. *J Clin Oncol*. 1989;7(11):1630-6.
- 66 Diehl V, Thomas RK, Re D. Part II: Hodgkin's lymphoma--diagnosis and treatment. *Lancet Oncol*. 2004;5(1):19-26.
- 67 Murphy SB, Fairclough DL, Hutchison RE, Berard CW. Non-Hodgkin's lymphomas of childhood: an analysis of the histology, staging, and response to treatment of 338 cases at a single institution. *J Clin Oncol*. 1989;7(2):186-93.



- 68 Cairo M, Sposto R, Perkins S, Meadows A, Hoover-Regan M, Anderson J, et al. Burkitt's and Burkitt-like lymphoma in children and adolescents-review of the Children's Cancer Group Experience. *Br J Haematol*. 2003;120:660-70.
- 69 Peris-Bonet R, Giner B, García A, Sánchez de Toledo J, Acha T. Registro Nacional de Tumores Infantiles. Estadísticas básicas 4. 1980-2001. Supervivencia 1980-1997. Valencia: Universitat de Valencia, 2003.
- 70 Pinkerton CR. The continuing challenge of treatment for non-Hodgkin's lymphoma in children. *Br J Haematol*. 1999;107:220-34.
- 71 Thomson AB, Wallace WH. Treatment of paediatric Hodgkin's disease: a balance of risks. *Eur J Cancer*. 2002;38:468-77.
- 72 Kulyova SA, Kolygin BA. Hodgkin's Lymphoma in Children and Adolescents: A Saint Petersburg Hodgkin's Lymphoma Group Study. *J Oncol*. 2011;2011:958435.
- 73 Freed J, Kelly KM. Current approaches to the management of pediatric Hodgkin lymphoma. *Paediatr Drugs*. 2010;12(2):85-98.
- 74 Foltz LM, Song KW, Connors JM. Hodgkin's lymphoma in adolescents. *J Clin Oncol*. 2006;24(16):2520-6.
- 75 Smith RS, Chen Q, Hudson MM, Link MP, Kun L, Weinstein H, et al. Prognostic factors for children with Hodgkin's disease treated with combined-modality therapy. *J Clin Oncol*. 2003;21(10):2026-33.
- 76 Hasenclever D, Diehl V. A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. International Prognostic Factors Project on Advanced Hodgkin's Disease. *N Engl J Med*. 1998;339(21):1506-14.
- 77 Meadows AT, Varricchio C, Crosson K, Harlan L, McCormick P, Nealon E, et al. Research issues in cancer survivorship: report of a workshop sponsored by the Office of Cancer Survivorship, National Cancer Institute. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1998;7(12):1145-51.
- 78 Bhatia S, Robison LL, Oberlin O, Greenberg M, Bunin G, Fossati-Bellani F et al. Breast cancer and other second neoplasms after childhood Hodgkin's disease. *N Engl J Med*. 1996;334(12):745-51.
- 79 Nachman JB, Sposto R, Herzog P, Gilchrist GS, Wolden SL, Thomson J et al. Children's Cancer Group. Randomized comparison of low-dose involved-field radiotherapy and no radiotherapy for children with Hodgkin's disease who achieve a complete response to chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2002;20(18):3765-71.
- 80 Donaldson SS, Link MP. Combined modality treatment with low-dose radiation and MOPP chemotherapy for children with Hodgkin's disease. *J Clin Oncol*. 1987;5(5):742-9.
- 81 Sánchez de Toledo Codina, J. Linfoma de Hodgkin y linfoma no Hodgkin. *Pediatr Integral*. 2008;XII(6): 563-72.

- 82 Donaldson SS, Link MP, Weinstein HJ, Rai SN, Brain S, Billett AL, et al. Final results of a prospective clinical trial with VAMP and low-dose involved-field radiation for children with low-risk Hodgkin's disease. *J Clin Oncol*. 2007;25(3):332-7.
- 83 Dörffel W, Lüders H, Rühl U, Albrecht M, Marciniak H, Parwaresch R, et al. Preliminary results of the multicenter trial GPOH-HD 95 for the treatment of Hodgkin's disease in children and adolescents: analysis and outlook. *Klin Padiatr*. 2003;215(3):139-45.
- 84 Keller FG, Nachman J, Constone L, Thomson J, McCarten KM, Chen L et al. A phase III study for the treatment of children and adolescents with newly diagnosed low risk Hodgkin lymphoma (HL). *ASH Annu Meet Abstr. Blood*. 2010;116(21):767a [abstract].
- 85 Nordijk EM, Thomas J, Fermè C, van't Veer MB, Brice P, Divinè M, et al. Final results of the EORTC-GELA H9 randomized trials: the H9-F trial (comparing 3 radiation dose levels) and H9-U trial (comparing 3 chemotherapy schemes) in patients with favourable or unfavourable early stage Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*. 2005;23:6505a [abstract].
- 86 Schellong G, Pötter R, Brämswig J, Wagner W, Prott FJ, Dörffel W, et al. High cure rates and reduced long-term toxicity in pediatric Hodgkin's disease: the German-Austrian multicenter trial DAL-HD-90. The German-Austrian Pediatric Hodgkin's Disease Study Group. *J Clin Oncol*. 1999;17(12):3736-44.
- 87 Weiner MA, Leventhal B, Brecher ML, Marcus RB, Cantor A, Gieser PW, et al. Randomized study of intensive MOPP-ABVD with or without low-dose total-nodal radiation therapy in the treatment of stages IIB, IIIA2, IIIB, and IV Hodgkin's disease in pediatric patients: a Pediatric Oncology Group study. *J Clin Oncol*. 1997;15(8):2769-79.
- 88 Schwartz CL. Special issues in pediatric Hodgkin's disease. *Eur J Haematol Suppl*. 2005;66:55-62.
- 89 Kelly KM, Sposto R, Hutchinson R, Massey V, McCarten K, Perkins S, et al. BEACOPP chemotherapy is a highly effective regimen in children and adolescents with high-risk Hodgkin lymphoma: a report from the Children's Oncology Group. *Blood*. 2011;117(9):2596-603.
- 90 Patte C, Auperin A, Gerrard M, Michon J, Pinkerton R, Sposto R et al. FAB/LMB96 International Study Committee.. Results of the randomized international FAB/LMB96 trial for intermediate risk B-cell non-Hodgkin lymphoma in children and adolescents: it is possible to reduce treatment for the early responding patients. *Blood*. 2007;109(7): 2773-80.
- 91 Meinhardt A, Burkhardt B, Zimmermann M, Borkhardt A, Kontny U, Klingebiel T et al. Berlin-Frankfurt-Münster group. Phase II window study on rituximab in newly diagnosed pediatric mature B-cell non-Hodgkin's lymphoma and Burkitt leukemia. *J Clin Oncol*. 2010;28(19):3115-21.

- 92 Burkhardt B, Oschlies I, Klapper W, Zimmermann M, Woessmann W, Meinhardt A, et al. Non-Hodgkin's lymphoma in adolescents: experiences in 378 adolescent NHL patients treated according to pediatric NHL-BFM protocols. *Leukemia*. 2011;25(1):153-60.
- 93 Seidemann K, Tiemann M, Schrappe M, Yakisan E, Simonitsch I, Janka-Schaub G et al. Short-pulse B-non-Hodgkin lymphoma-type chemotherapy is efficacious treatment for pediatric anaplastic large cell lymphoma: a report of the Berlin-Frankfurt-Munster Group Trial NHL-BFM 90. *Blood*. 2001;97:3699-706.
- 94 Laver JH, Kravaka JM, Hutchison RE, Chang M, Kepner J, Schwenn M, et al. Advanced-stage large-cell lymphoma in children and adolescents: results of a randomized trial incorporating intermediate dose methotrexate and high dose ARA-C in the maintenance phase of the APO regimen. A Pediatric Oncology Group phase III trial. *J Clin Oncol*. 2005;23:541-47.
- 95 Brugières L, Le Deley MC, Rosolen A, Williams D, Horib K, Wrobel G et al. Impact of the methotrexate administration dose on the need for intrathecal treatment in children and adolescents with anaplastic large cell lymphoma: results of a randomized trial of the EICNHL group. *J Clin Oncol*. 2009;27:897-903.
- 96 Brugières L, Quartier P, Le Deley MC, Pacquement H, Perel Y, Bergeron C et al. Relapses of childhood anaplastic large-cell lymphoma: treatment results in a series of 41 children—a report from the French Society of Pediatric Oncology. *Ann Oncol*. 2000;11:53-8.
- 97 Brenner H, Gondos A, Pulte D. Ongoing improvement in long-term survival of patients with Hodgkin disease at all ages and recent catch-up of older patients. *Blood*. 2008;111(6):2977-83.
- 98 Bhatia S, Yasui Y, Robison LL, Birch JM, Bogue MK, Diller L et al. Late Effects Study Group. High risk of subsequent neoplasms continues with extended follow-up of childhood Hodgkin's disease: report from the Late Effects Study Group. *J Clin Oncol*. 2003;21(23):4386-94.
- 99 Meattini I, Livi L, Saieva C, Marrazzo L, Rampini A, Iermano C et al. Breast cancer following Hodgkin's Disease: the experience of the University of Florence. *Breast J*. 2010;16(3):290-6.
- 100 Ginsberg JP, Ogle SK, Tuchman LK, Carlson CA, Reilly MM, Hobbie WL et al. Sperm banking for adolescent and young adult cancer patients: sperm quality, patient, and parent perspectives. *Pediatr Blood Cancer*. 2008;50(3):594-8.
- 101 Behringer K, Breuer K, Reineke T, May M, Nogova L, Klimm B et al. German Hodgkin's Lymphoma Study Group. Secondary amenorrhea after Hodgkin's lymphoma is influenced by age at treatment, stage of disease, chemotherapy regimen, and the use of oral contraceptives during therapy: a report from the German Hodgkin's Lymphoma Study Group. *J Clin Oncol*. 2005;23(30):7555-64.

- 102 Solt I, Gaitini D, Pery M, Hochberg Z, Stein M, Arush MW. Comparing thyroid ultrasonography to thyroid function in long-term survivors of childhood lymphoma. *Med Pediatr Oncol*. 2000;35(1):35-40.
- 103 Bhatti P, Veiga LH, Ronckers CM, Sigurdson AJ, Stovall M, Smith SA et al. Risk of second primary thyroid cancer after radiotherapy for a childhood cancer in a large cohort study: an update from the childhood cancer survivor study. *Radiat Res*. 2010;174(6):741-52.
- 104 Sigurdson AJ, Ronckers CM, Mertens AC, Stovall M, Smith SA, Liu Y et al. Primary thyroid cancer after a first tumour in childhood (the Childhood Cancer Survivor Study): a nested case-control study. *Lancet*. 2005;365(9476):2014-23.
- 105 Myrehaug S, Pintilie M, Yun L, Crump M, Tsang RW, Meyer RM et al. A population-based study of cardiac morbidity among Hodgkin lymphoma patients with preexisting heart disease. *Blood*. 2010;116(13):2237-40.
- 106 Busia A, Laffranchi A, Viviani S, Bonfante V, Villani F. Cardiopulmonary toxicity of different chemoradiotherapy combined regimens for Hodgkin's disease. *Anticancer Res*. 2010;30(10):4381-7.
- 107 Loken MK: A History of Clinical Nuclear Medicine. En: Eds. Freeman, LM; Weissman, MS. *Nucl Med Ann* 1985. New York, Raven Press, 1985.
- 108 Royal HD. Clinical applications of positron emission tomography in cancer: the good, the bad and the ugly (editorial). *J Nucl Med*. 1992;33:330-2.
- 109 Wagner HN. Molecular Medicine: From Science to Service. *J Nucl Med*. 1991;32:11N-23N.
- 110 Wagner HN. Disease and dissonance (1994 Annual Meeting Highlights). *J Nucl Med*. 1994;35:13N-26N.
- 111 Dirac PAM. Theory of electrons and positrons. Nobel Lecture. December 12 (1933).
- 112 Anderson CD. The production and properties of positrons. Nobel Lecture. December 12 (1936).
- 113 Sweet WH. The use of nuclear disintegration in the diagnosis and treatment of brain tumor. *N Engl J Med*. 1951;245:875-8.
- 114 Brownell GL and Sweet WH. Localization of brain tumors with positron emitters. *Nucleonics*. 1953;11:40-5.
- 115 Brownell GL, Burnham CA, Wilensky S, Aronow S, Kazemi H and Strieder D. New developments in positron scintigraphy and the application of cyclotron-produced positron emitters. in *Proceeding of the Symposium on Medical Radioisotope Scintigraphy (Salzburg 6-15 August 1968, Vienna, IAEA)* p. 163-76.
- 116 Burnham CA and Brownell GL. A multi-crystal positron camera. *IEEE Transactions on Nuclear Science NS*. 1972;19:201-5.

- 117 Chesler DA. Positron tomography and three-dimensional reconstruction technique. in Tomographic Imaging in Nuclear Medicine (ed. Freedman, G.S.) 176-183 (The Society of Nuclear Medicine, New York, 1973).
- 118 Phelps ME, Hoffman EJ, Mullani NA and Ter-Pogossian MM. Application of annihilation coincidence detection to transaxial reconstruction tomography. *J Nucl Med.* 1975;16:210-24.
- 119 Brownell LG. A history of positron imaging. Conmemoración del 50 Aniversario del Hospital General de Massachussets, USA (1999).
- 120 Valk PE, Bailey DL, Townsend DW et al. Positron emission Tomography Basic Science and Clinical Practice (Springer, Cap. 8, 2003). p. 22.
- 121 López Durán FA, Zamora Romo E, Alonso Morales JL, Mendoza Vásques G. Redalyc. Tomografía por emisión de positrones: Los nuevos paradigmas. *Tip Rev Espec en Ciencias Químico-Biológicas.* 2007;10(1):26-35.
- 122 Peñuelas I, Martí Climent JM, Blanco G, Crespo A, García Velloso MJ and Richter JA. La Unidad de Radiofarmacia PET. *Rev Esp Med Nucl.* 1999;18(5):379-85.
- 123 Wolf AP and Redvanly CS. Carbon-11 and radiopharmaceuticals. *Int J Appl Radiat Isot.* 1977;28:29-48.
- 124 Wolf AP. Fluorine-18 chemistry and its application to positron emission tomography. *J Fluorine Chem.* 1983;23(5):412.
- 125 Wolf AP. Fluorine-18 chemistry and its application to positron emission tomography. *J Fluorine Chem.* 1983; 23(5):412.
- 126 Castrejón V, Roxana Carbó R y Martínez M. Mecanismos moleculares que intervienen en el transporte de la glucosa. *REB.* 2007;26(2):49-57.
- 127 Elsas LJ and Longo N. Glucose Transporters. *Ann Rev Med.* 1992;43:377-93.
- 128 Delbeke D, Martin WH, Sandler MP, Chapman WC, Wrigth JK, Pinson CW. Evaluation of Benign vs Malignant Hepatic lesions with Positron Emission Tomography. *Arch Surg.* 1998;133:510-6.
- 129 Schiepers C. Role of positron emission tomography in the staging of lung cancer. *Lung Cancer.* 1997;17:S29-35.
- 130 Coleman R. PET in lung cancer. *J Nucl Med.* 1999;40:814-20.
- 131 Haberkorn U, Ziegler SI, Oberdorfer F, Trojan H, Haag D, Peschke P, et al. FDG uptake, tumor proliferation and expression of glycolysis associated genes in animal tumor models. *Nucl Med Biol.* 1994;21(6):827-34.
- 132 Zierler K. Whole body glucose metabolism. *Am J Physiol.* 1999;276:E409-26.

- 133 Aloj L, Caraco C, Jagoda E, Eckelman WC, Neumann RD. Glut-1 and hexokinase expression: relationship with 2-fluoro-2-deoxy-D-glucose uptake in A431 and T47D cells in culture. *Cancer Res.* 1999;59(18):4709-14.
- 134 Brown RS and Whal RL. Overexpression of Glut-1 glucose transporter in human breast cancer. An immunohistochemical study. *Cancer.* 1993;72:2979-85.
- 135 Reske SN, Grillenberger KG, Glatting G, Port M, Hildebrandt M, Gansauge F, et al. Overexpression of glucose transporter 1 and increased FDG uptake in pancreatic carcinoma. *J Nucl Med.* 1997;38:1344-8.
- 136 Smith TA. FDG uptake, tumour characteristics and response to therapy: a review. *Nucl Med Commun.* 1998;19(2):97-105.
- 137 Farina FA, Adelman RC, Lo CH, Morris HP, Weinhouse S. Metabolic regulation and enzyme alterations in the Morris hepatomas. *Cancer Res.* 1968;28:1897-900.
- 138 Delbeke D, Meyerowitz C, Lapidus R, Maciunas RJ, Jennings MT, Moots PL. Optimal cut-off levels for 18F-FDG uptake in the differentiation of low-grade from-high-grade brain tumors with PET. *Radiology.* 1995;195:47-52.
- 139 Gámez Cenzano C. Utilidad diagnóstica de la tomografía de positrones en la evaluación de los gliomas. *Rev Oncol.* 2000;2:3-11.
- 140 Adler LP, Blair HF, Makley JT, Williams RP, Joyce MJ, Leisure G et al. Noninvasive grading of musculoskeletal tumors using PET. *J Nucl Med.* 1991;32:1508-12.
- 141 Higashi K, Clavo AC, Wahl RL. Does FDG uptake measure proliferative rate of human cancer cells? In vitro comparison with DNA flow cytometry and tritiated Thymidine uptake. *J Nucl Med.* 1993;34:414-9.
- 142 Kubota K, Yamada S, Kubota R, Ishiwata K, Tamahashi N, Ido T. Intratumoral distribution of 18F-fluoro-deoxy-glucose in vivo: high accumulation in macrophages and granulation tissues studied by micro-autoradiography. *J Nucl Med.* 1992;33:1972-80.
- 143 Lewis PJ, Salama A. Uptake of fluorine-18-fluorodeoxyglucose in Sarcoidosis. *J Nucl Med.* 1994;35(10):1647-9.
- 144 Sasaki M, Ichiya Y, Kuwabara Y, Otsuka M, Tahara T, Fukumura T, et al. Ringlike uptake of [18]FDG in brain abscess: a PET study. *J Comput Assist Tomogr.* 1990;14(3):486-7.
- 145 Dethy S, Goldman S, Blecis S, Luxen A, Levivier M, Hildebrand J, et al. 11C-methionine and fluorine-18FDG PET study in brain hematoma. *J Nucl Med.* 1994;35:1162-6.
- 146 Gámez Cenzano C, Cabrera Villegas A, Sopena Monforte R, García Velloso MJ. La tomografía por emisión de positrones (PET) en oncología (Parte I). *Rev Esp Med Nucl.* 2002; 21(1):41-60.
- 147 Avril N, Menzel M, Dose J, Schelling M, Weber W, Janicke F, et al. Glucose metabolism of breast cancer assessed by 18F-FDG PET: histologic and immunohistochemical tissue analysis. *J Nucl Med.* 2001;42:9-16.



- 148 Clavo AC, Brown RS, Wahl RL. Fluorodeoxyglucose uptake in human cancer cell lines is increased by hypoxia. *J Nucl Med*. 1995;36:1625-32.
- 149 Ishizu K, Nishizawa S, Yonekura Y, Sadato N, Magata Y, Tamaki N, et al. Effects of hyperglycemia on FDG uptake in human brain and glioma. *J Nucl Med*. 1994;35:1104-9.
- 150 ICRP Report 56: Age-dependent doses to members of the public from intake of radionuclides: Part 1, International Commission on Radiation Protection. Pergamon Press, Oxford, UK; 1989. p. 4.
- 151 Ruiz Guijarro JA, Melgarejo Icaza M, Ossola Lentati G, Martín Jorge R, Ordovas Oromendía A, Kostvintseva O. Tomógrafos PET. *Rev Esp Med Nucl*. 2001;20(7):561-74.
- 152 Beyer T, Townsend DW, Brun T, Kinahan PE, Charron M, Roddy R, et al. A combined PET/CT scanner for clinical oncology. *J Nucl Med*. 2000;41:1369-79.
- 153 Townsend DW. A combined PET/CT scanner: the choices. *J Nucl Med*. 2001;42:533-4.
- 154 Townsend DW and Cherry SR. Combining anatomy and function: the path to true image fusion. *Eur Radiol*. 2001;11:1968-74.
- 155 Lomeña F, Gámez C, Cabrera A, Maldonado A and Jiménez A. PET en oncología. *Rev Esp Med Nucl*. 2000;19(7):510-24.
- 156 Zasadny KR and Wahl RL. Standardized uptake values of normal tissues at PET with 2-[18F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose: variations with body weight and a method for correction. *Radiology*. 1993;189:847-50.
- 157 Hawkins RA and Hoh CK. PET FDG studies in oncology. *Nucl Med and Biol*. 1994;21:739-47.
- 158 Kim CK and Gupta NC. Dependency of standardized uptake values of fluorine-18 fluorodeoxyglucose on body size: comparison of body surface area correction and lean body mass correction. *Nucl Med Commun*. 1996;17:890-4.
- 159 Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst*. 2000;92(3):205-16.
- 160 Cheson BD, Horning SJ, Coiffier B, Shipp MA, Fisher RI, Connors JM et al. Report of an International Workshop to standardize response criteria for non-Hodgkin's lymphomas: NCI Sponsored International Working Group. *J Clin Oncol*. 1999;17(4):1244-53.
- 161 Weber WA. Assessing tumor response to therapy. *J Nucl Med*. 2009;50 Suppl 1:1S-10S.
- 162 Mankoff DA, O'Sullivan F, Barlow WE, and Krohn KA. Molecular imaging research in the outcomes era: measuring outcomes for individualized cancer therapy. *Acad Radiol*. 2007;14:398-405.



- 163 Weber WA. Positron emission tomography as an imaging biomarker. *J Clin Oncol*. 2006;24:3282-92.
- 164 Young H, Baum R, Cremerius U, Herholz K, Hoekstra O, Lammertsma AA et al. Measurement of clinical and subclinical tumour response using [18F]-fluorodeoxyglucose and positron emission tomography: review and 1999 EORTC recommendations. European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) PET Study Group. *Eur J Cancer*. 1999;35:1773-82.
- 165 Juweid ME, Stroobants S, Hoekstra OS, Mottaghy F, Dietlein M, Guermazi A et al. Use of positron emission tomography for response assessment of lymphoma: consensus of the Imaging Subcommittee of International Harmonization Project in Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2007;25:571-78.
- 166 BOJA. Resolución 18/01 del 9 de Abril del 2001, de la Dirección General del Sistema Andaluz de Salud.
- 167 BOJA. Resolución 925/04 del 8 de Noviembre del 2004, de la Dirección General del Sistema Andaluz de Salud.
- 168 Parkin DM, Stiller CA, Draper JG, Bieber CA, Terracini B, Young JL. International Incidence of Childhood Cancer. Scientific Publication No 87. Lyon: IARC Scientific Publications, 1988.
- 169 Hudson MM, Donaldson SS. Treatment of pediatric Hodgkin's Lymphoma. *Semin Hematol*. 1999;36(3):313-23.
- 170 Hudson MM, Donaldson SS. Hodgkin's disease. En: Pizzo PA, Poplack DG, editors. *Principles and practice of pediatric oncology*, 4th edición. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins; 2006. p. 637-60.
- 171 Das P, Ng AK, Stevenson MA, Mauch PM. Clinical course of thoracic cancers in Hodgkin's disease survivors. *Ann Oncol*. 2005;16(5):793-7.
- 172 Lorigan P, Radford J, Howell A, Thatcher N. Lung cancer after treatment for Hodgkin's lymphoma: a systematic review. *Lancet Oncol*. 2005;6(10):773-9.
- 173 Heidenreich PA, Hancock SL, Vagelos RH, Lee BK, Schnittger I. Diastolic dysfunction after mediastinal irradiation. *Am Heart J*. 2005;150(5):977-82.
- 174 Hobbie WL, Ginsberg JP, Ogle SK, Carlson CA, Meadows AT. Fertility in males treated for Hodgkin's disease with COPP/ABV hybrid. *Pediatric Blood Cancer*. 2005;44(2):193-6.
- 175 Mattle V, Behringer JP, Engert A, Wildt L. Female fertility after cytotoxic therapy-protection of ovarian function during chemotherapy of malignant and non-malignant diseases. *Eur J Hematol Suppl*. 2005;(66):77-82.
- 176 Hill DA, Gilbert E, Dores GM, Gospodarowicz M, van Leeuwen FE, Holowaty E, et al. Breast cancer risk following radiotherapy for a first cancer modification by other risk factors. *Blood*. 2005;106(10):3358-65.

- 177 Guibout C, Adjadj E, Rubino C, Shamsaldin A, Grimaud E, Hawkins M et al. Malignant breast tumors after radiotherapy for a first cancer during childhood. *J Clin Oncol*. 2005;23(1):197-204.
- 178 Hudson MM, Poquette CA, Lee J, Greenwald CA, Shah A, Luo X, et al. Increased mortality after successful treatment of Hodgkin's disease. *J Clin Oncol*. 1998;16(11):3592-600.
- 179 Hudsson MM. Pediatric Hodgkin's therapy: time for a paradigm shift. *J Clin Oncol*. 2002;20(18):3755-7.
- 180 Weiner M, Leventhal B, Cantor A, Wimmer R, Berry DL, Cook B, et al. Gallium-67 scans as an adjunct to computed tomography scans for the assessment of a residual mediastinal mass in pediatric patients with Hodgkin's disease. A Pediatric Oncology Group study. *Cancer*. 1991;68(11):2478-80.
- 181 Brisse H, Pacquement H, Burdairon E, Plancher C, Neuenschwander S. Outcome of residual mediastinal masses of thoracic lymphomas in children: impact on management and radiological follow-up strategy. *Pediatr Radiol*. 1998;28(6):444-50.
- 182 Depas G, De Barsey C, Jerusalem G, Hoyoux C, Dresse MF, Fassotte MF, et al. 18F-FDG PET in children with lymphomas. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2005;32(1):31-28.
- 183 Jerusalem G, Beguin Y, Fassotte MF, Najjar F, Paulus P, Rigo P, et al. Whole-body positron emission tomography using 18F-fluorodeoxyglucose for posttreatment evaluation in Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma has higher diagnostic and prognostic value than classical computed tomography scan imaging. *Blood*. 1999;94(2):429-33.
- 184 Guay C, Lepine M, Verreault J, Benard F. Prognostic value of PET using 18F-FDG in Hodgkin's disease for posttreatment evaluation. *J Nucl Med*. 2003;44(8):1225-31.
- 185 Cremerius U, Fabry U, Neuerburg J, Zimny M, Osieka R, Buell U. Positron emission tomography with 18F-FDG to detect residual disease after therapy for malignant lymphoma. *Nucl Med Commun*. 1998;19(11):1055-63.
- 186 Römer W, Hanauske AR, Ziegler S, Thodtmann R, Weber W, Fuchs C, et al. Positron emission tomography in non-Hodgkin's lymphoma: assessment of chemotherapy with fluorodeoxyglucose. *Blood*. 1998;91(12):4464-71.
- 187 Mikhaeel NG, Timoty AR, O'Doherty MJ, Hain S, Maisey MN. 18F-FDG-PET as a prognostic indicator in the treatment of aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma-comparison with CT. *Leuk Lymphoma*. 2000;39(5-6):543-53.
- 188 Meyer RM, Ambinder RF, Stroobants S. Hodgkin's lymphoma: evolving concepts with implications for practice. *Hematology (Am Soc Hematol Educ Program)*. 2004:184-202.

- 189 Spaepen K, Stroobants S, Dupont P, Thomas J, Vandenberghe P, Balzarini J, et al. Can positron emission tomography with [(18F)F]-fluorodeoxyglucose after first-line treatment distinguish Hodgkin's disease patients who need additional therapy from others in whom additional therapy would mean avoided toxicity? *Br J Haematol*. 2001;115(2):272-8.
- 190 Hutchings M, Mikhaeel NG, Fields PA, Nunan T, Timothy AR. Prognostic value of interim FDG-PET after two or three cycles of chemotherapy in Hodgkin lymphoma. *Ann Oncol*. 2005;16(7):1160-8.
- 191 André N, Fabre A, Colavolpe C, Jacob T, Gaudart J, Coze C et al. FDG PET and evaluation of posttherapeutic residual tumors in pediatric oncology: preliminary experience. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2008;30:343-6.
- 192 Furth Ch, Steffen IG, Amthauer H, Ruf J, Misch D, Schönberger S, et al. Early and late therapy response assessment with 18F-FDG in pediatric Hodgkin's lymphoma: analysis of a prospective multicenter trial. *J Clin Oncol*. 2009;27(26):4385-91.
- 193 International incidence of childhood cancer. Automated childhood cancer information system. Disponible en: <http://www-dep.iarc.fr/accis/data.htm>.
- 194 Grupo PET de la SEMN. Whole body positron emission tomography (PET) with (18F)-fluorodeoxyglucose. *Rev Esp Med Nucl*. 2002;21(2):128-30.
- 195 García Garzón JR, Rodríguez A, Cabrera A. Procedimientos en Medicina Nuclear: Tomografía por emisión de positrones de cuerpo completo (PET/TAC) con 18F-fluorodesoxiglucosa. *Rev Esp Med Nucl*. 2009;28(2):85-9.
- 196 Boellaard R, O'Doherty MJ, Weber WA, Mottaghy FM, Lonsdale MN, Stroobants SG et al. FDG PET and PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour PET imaging: versión 1. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2010;37(1):181-200.
- 197 Orden de 8 de julio del 2009/BOJA N°152, páginas 77-9.
- 198 Instituto de Estadística y Cartografía de Andalucía. Consejería de Economía, Innovación, Ciencia y Empleo. Datos año 2012. <http://www.juntadeandalucia.es/institutodeestadisticaycartografia/iea/resultados>.
- 199 Parkin DM, Kramárová E, Draper GJ, Masuyer E, Michaelis J, Neglia J et al. International Incidence of Childhood Cancer, Vol. II. IARC Scientific Publication N° 144. Lyon, IARC Scientific Publications, 1998.
- 200 Ries LAG, Smith MA, Gurney JG, Linet M, Tamra T, Young JL, Bunin GR (eds). Cancer Incidence and Survival among Children and Adolescents: United States SEER Program 1975-1995, National Cancer Institute, SEER Program. NIH Pub. N°. 99-4649. Bethesda, MD, 1999.
- 201 Curado MP, Edwards B, Shin HR, Storm H, Ferlay J, Heanue M, et al. Cancer Incidence in Five Continents, Vol. IX. IARC Scientific Publications N°. 160. IARC: Lyon; 2007.

- 202 Percy C, Smith MA, Linet M, Gloeckler Ries LA, Friedman DL. Lymphomas and Reticuloendothelial Neoplasms. ICCCL. National Cancer Institute SEER Pediatric Monograph. Bethesda, MD: NCI; 2009. p. 35-50.
- 203 Kelly KM, Hodgson D, Appel B, Chen L, Cole PD, Horton T, et al. Hodgkin Lymphoma Committee. Children's Oncology Group's 2013 Blueprint for Research: Hodgkin Lymphoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2013;60(6):972-8.
- 204 Bollard CM, Lim MS, Gross TG. COG Non-Hodgkin Lymphoma Committee. Children's Oncology Group's 2013 Blueprint for Research: Non-Hodgkin Lymphoma. *Pediatr Blood Cancer* 2013;60(6):979-84.
- 205 Devita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA. Mature B-cell neoplasms. En: DeVita, Hellman, and Rosenberg's editors. *Cancer: principles and practice of oncology*, 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008. p. 2167-81.
- 206 Bazzeh F, Rihani R, Howard S, Sultan I. Comparing adult and pediatric Hodgkin lymphoma in the Surveillance, Epidemiology and End Results Program, 1988-2005: an analysis of 21 734 cases. *Leuk Lymphoma*. 2010;51(12):2198-207.
- 207 Daw S, Wynn R, Wallace H. Management of relapsed and refractory classical Hodgkin lymphoma in children and adolescents. *Br J Haematol*. 2011;152(3):249-60.
- 208 Lieskovsky YE, Donaldson SS, Torres MA, Wong RM, Amylon MD, Link MP, et al. High-dose therapy and autologous hematopoietic stem-cell transplantation for recurrent or refractory pediatric Hodgkin's disease: results and prognostic indices. *J Clin Oncol*. 2004;22(22):4532-40.
- 209 Donaldson SS. Finding the balance in pediatric Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*. 2012;30(26):3158-9.
- 210 Mariotto AB, Rowland JH, Yabroff KR, Scoppa S, Hachey M, Ries L, et al. Long-term survivors of childhood cancers in the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009;18(4):1033-40.
- 211 Wolden SL, Chen L, Kelly KM, Herzog P, Gilchrist GS, Thomson J, et al. Long-term results of CCG 5942: a randomized comparison of chemotherapy with and without radiotherapy for children with Hodgkin's lymphoma--a report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol*. 2012;30(26):3174-80.
- 212 Schwartz CL, Constine LS, Villaluna D, London WB, Hutchison RE, Sposto R, et al. A risk-adapted, response-based approach using ABVE-PC for children and adolescents with intermediate- and high-risk Hodgkin lymphoma: the results of P9425. *Blood*. 2009;114(10):2051-9.
- 213 Friedman D, Wolden S, Constine L, Chen L, McCarten KM, Fitzgerald TJ, et al. AHOD0031: A Phase III Study of Dose-Intensive Therapy for Intermediate Risk Hodgkin Lymphoma: A Report From the Children's Oncology Group. *ASH Annu Meet Abstr Blood*. 2010;116(21):766.

- 214 Mauz-Körholz C, Hasenclever D, Dörffel W, Ruschke K, Pelz T, Voigt A, et al. Pro-carbazine-free OEPA-COPDAC chemotherapy in boys and standard OPPA-COPP in girls have comparable effectiveness in pediatric Hodgkin's lymphoma: the GPOH-HD-2002 study. *J Clin Oncol*. 2010;28(23):3680-6.
- 215 Metzger ML, Weinstein HJ, Hudson MM, Billett AL, Larsen EC, Friedmann A, et al. Association between radiotherapy vs no radiotherapy based on early response to VAMP chemotherapy and survival among children with favorable-risk Hodgkin lymphoma. *JAMA*. 2012;307(24):2609-16.
- 216 Metzger M, Billett A, Friedmann AM, Krasin MJ, Howard SC, Weinstein HJ, et al. Stanford V chemotherapy and involved field radiotherapy for children and adolescents with unfavorable risk Hodgkin lymphoma: Results of a multi-institutional prospective clinical trial. 2012 ASCO Annual Meeting. *J Clin Oncol*. 2012;30:9502a [Abstracts].
- 217 Tebbi CK, Mendenhall NP, London WB, Williams JL, Hutchison RE, Fitzgerald TJ, et al. Response-dependent and reduced treatment in lower risk Hodgkin lymphoma in children and adolescents, results of P9426: a report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer*. 2012;59(7):1259-65.
- 218 Patte C, Auperin A, Michon J, Behrendt H, Leverger G, Frappaz D, et al. The Société Française d'Oncologie Pédiatrique LMB89 protocol: highly effective multiagent chemotherapy tailored to the tumor burden and initial response in 561 unselected children with B-cell lymphomas and L3 leukemia. *Blood*. 2001;97(11):3370-9.
- 219 Lowe EJ, Sposto R, Perkins SL, Gross TG, Finlay J, Zwick D, et al. Intensive chemotherapy for systemic anaplastic large cell lymphoma in children and adolescents: final results of Children's Cancer Group Study 5941. *Pediatr Blood Cancer*. 2009;52(3):335-9.
- 220 Le Deley M-C, Reiter A, Williams D, Delsol G, Oschlies I, McCarthy K, et al. Prognostic factors in childhood anaplastic large cell lymphoma: results of a large European intergroup study. *Blood*. 2008;111(3):1560-6.
- 221 Reiter A, Schrappe M, Ludwig WD, Tiemann M, Parwaresch R, Zimmermann M, et al. Intensive ALL-type therapy without local radiotherapy provides a 90% event-free survival for children with T-cell lymphoblastic lymphoma: a BFM group report. *Blood*. 2000;95(2):416-21.
- 222 Gatta G, Zigon G, Capocaccia R, Coebergh JW, Desandes E, Kaatsch P et al. Survival of European children and young adults with cancer diagnosed 1995-2002. *Eur J Cancer*. 2009;45(6):992-1005.
- 223 Carolyn ER, Silvestri GA. Diagnosis and staging of lung cancer. En: Shields TW, Locicero J, Ronald BP, Rusch VW. *General Thoracic Surgery* 6th edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. p.1534-47.

- 224 Bar-Shalom R, Yefremov N, Haim N, Dann EJ, Epelbaum R, Keidar Z, et al. Camera-based FDG-PET and <sup>67</sup>Ga SPECT in evaluation of lymphoma: comparative study. *Radiology*. 2003;227:353-60.
- 225 Wirth A, Seymour JF, Hicks RJ, Ware R, Fisher R, Prince M, et al. Fluorine-18 fluoro-deoxyglucose positron emission tomography, gallium-67 scintigraphy, and conventional staging for Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma. *Am J Med*. 2002;112:262-8.
- 226 Schaefer NG, Hany TF, Taverna C, Seifert B, Stumpe KD, von Schulthess GK, et al. Non-Hodgkin lymphoma and Hodgkin disease: coregistered FDG PET and CT at staging and restaging – do we need contrastenhanced CT? *Radiology*. 2004;232(3):823-9.
- 227 Isasi CR, Lu P, Blaufox MD. A metaanalysis of <sup>18</sup>F-2-deoxy-2-fluoro-D-glucose positron emission tomography in the staging and restaging of patients with lymphoma. *Cancer*. 2005;104(5):1066-74.
- 228 Hutchings M, Loft A, Hansen M, Pedersen LM, Berthelsen AK, Keiding S, et al. Positron emission tomography with or without computed tomography in the primary staging of Hodgkin's lymphoma. *Haematologica*. 2006;91:482-9.
- 229 Buchmann I, Reinhardt M, Elsner K, Bunjes D, Altehoefer C, Finke C, et al. 2-(Fluorine-18)fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography in the detection and staging of malignant lymphoma: a bicenter trial. *Cancer*. 2001;91(5):889-99.
- 230 Hutchings M, Eigrtved AI, Specht L. FDG-PET in the clinical management of Hodgkin lymphoma. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2004;52(1):19-32.
- 231 Jerusalem G, Beguin Y, Fassotte MF, Najjar F, Paulus P, Rigo P, et al. Whole-body positron emission tomography using <sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose compared to standard procedures for staging patients with Hodgkin's disease. *Haematologica*. 2001;86(3):266-73.
- 232 Kostakoglu L, Leonard JP, Coleman M, Goldsmith SJ. The role of FDG-PET imaging in the management of lymphoma. *Clin Adv Hematol Oncol*. 2004;2(2):115-21.
- 233 Menzel C, Dobert N, Mitrou P, Mose S, Diehl M, Berner U, et al. Positron emission tomography for the staging of Hodgkin's lymphoma—increasing the body of evidence in favor of the method. *Acta Oncol*. 2002;41(5):430-36.
- 234 Sasaki M, Kuwabara Y, Koga H, Nakagawa M, Chen T, Kaneko K, et al. Clinical impact of whole body FDG-PET on the staging and therapeutic decision making for malignant lymphoma. *Ann Nucl Med*. 2002;16(5):337-45.
- 235 Schoder H, Meta J, Yap C, Ariannejad M, Rao J, Phelps ME, et al. Effect of whole-body (<sup>18</sup>F)FDG PET imaging on clinical staging and management of patients with malignant lymphoma. *J Nucl Med*. 2001;42(8):1139-43.



- 236 Seam P, Juweid ME, Cheson BD. The role of FDG-PET scans in patients with lymphoma. *Blood*. 2007;110(10):3507-16.
- 237 Weihrauch MR, Re D, Bischoff S, Dietlein M, Scheidhauer K, Krug B, et al. Whole-body positron emission tomography using 18F-fluorodeoxyglucose for initial staging of patients with Hodgkin's disease. *Ann Hematol*. 2002;81(1):20-5.
- 238 Naumann R, Beuthien-Baumann B, Reiss a, Schulze J, Hänel a, Bredow J, et al. Substantial impact of FDG PET imaging on the therapy decision in patients with early-stage Hodgkin's lymphoma. *Br J Cancer*. 2004;90(3):620-5.
- 239 Shulkin BL. PET applications in pediatrics. *Q J Nucl Med*. 1997;41(4):281-91.
- 240 Wegner EA, Barrington SF, Kingston JE, Robinson RO, Ferner RE, Taj M, et al. The impact of PET scanning on management of paediatric oncology patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2005;32(1):23-30.
- 241 Hermann S, Wormanns D, Pixberg M, Hunold A, Heindel W, Jurgens H, et al. Staging in childhood lymphoma: differences between FDG-PET and CT. *Nuklearmedizin*. 2005;44(1):1-7.
- 242 Wickmann L, Luders H, Dorffel W. 18-FDG-PET-findings in children and adolescents with Hodgkin's disease: retrospective evaluation of the correlation to other imaging procedures in initial staging and to the predictive value of follow-up examinations. *Klin padiatr*. 2003;215(3):146-50.
- 243 Hernandez-Pampaloni M, Takalkar A, Yu JQ, Zhuang H, Alavi A. F-18 FDG-PET imaging and correlation with CT staging and follo-up of pediatric lymphomas. *Pediatr Radiol*. 2006;36(6):524-31.
- 244 Kostakoglu L, Goldsmith SJ. Fluorine -18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the staging and follow-up of lymphoma: is it time to shift gears? *Eur J Nucl Med*. 2000;27(10):1564-78.
- 245 Montravers F, McNamara D, Landman-Parker J, Grahek D, Kerrou K, Younsi N, et al. [(18)F]FDG in childhood lymphoma: clinical utility and impact on management. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2002;29(9):1155-65.
- 246 Kabickova E, Sumerauer D, Cumlivska E, Drahokoupilova E, Nekolna M, Chanova M, et al. Comparison of 18F-FDG-PET and standard procedures for the pretreatment staging of children and adolescents with Hodgkin's disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2006;33(9):1025-31.
- 247 Miller E, Metser U, Avrahami G, Dvir R, Valdman D, Ben Sira L, et al. Role of 18F-FDG PET/CT in staging and follow-up of lymphoma in pediatric and young adult patients. *J Com Assit Tomogr*. 2006;30(4):689-94.
- 248 London K, Cross S, Onikul E, Dalla-Pozza L, Howman-Giles R. 18F-FDG PET/CT in paediatric lymphoma: comparison with conventional imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2011;38(2):274-84.



- 249 Raanani P, Shasha Y, Perry C, Metser U, Naparstek E, Apter S, et al. Is CT scan still necessary for staging in Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma patients in the PET/CT era? *Annals of Oncology*. 2006;17(1):117-22.
- 250 Cheng G, Servaes S, Zhuang H. Value of (18)F-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography/computed tomography scan versus diagnostic contrast computed tomography in initial staging of pediatric patients with lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2013;54(4):737-42.
- 251 Bakhshi S, Radhakrishnan V, Sharma P, Kumar R, Thulkar S, Vishnubhatla S, et al. Pediatric Nonlymphoblastic Non-Hodgkin Lymphoma: Baseline, Interim, and Post-treatment PET/CT versus Contrast-enhanced CT for Evaluation—A Prospective Study. *Radiology*. 2012;262(3):956-68.
- 252 Wang J, Weiss LM, Chang KL, Slovak ML, Gaal K, Forman SJ, et al. Diagnostic utility of bilateral bone marrow examination: significance of morphologic and ancillary technique study in malignancy. *Cancer*. 2002;94(5):1522-31.
- 253 Pelosi E, Penna D, Douroukas A, Bellò M, Amati A, Arena V et al. Bone marrow disease detection with FDG-PET/CT and bone marrow biopsy during the staging of malignant lymphoma: results from a large multicentre study. *Q J Nucl Med Mol Imaging*. 2011;55(4):469-75.
- 254 El-Galaly TC, d'Amore F, Mylam KJ, de Nully Brown P, Bogsted M, Bukh A, et al. Routine bone marrow biopsy has little or no therapeutic consequence for positron emission tomography/computed tomography-staged treatment-naive patients with Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol*. 2012; 30(36):4508-14.
- 255 Muzahir S, Mian M, Munir I, Navvaz MK, Faruqi ZS, Mufti KA, et al. Clinical utility of 18F FDG-PET/CT in the detection of bone marrow disease in Hodgkin's lymphoma. *Br J Radiol*. 2012;85(1016):e490-6.
- 256 Moulin-Romsee G, Hindié E, Cuenca X, Brice P, Decaudin D, Bénomor M, et al. (18)F-FDG PET/CT bone/bone marrow findings in Hodgkin's lymphoma may circumvent the use of bone marrow trephine biopsy at diagnosis staging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2010;37(6):1095-105.
- 257 Berthet L, Cochet A, Kanoun S, Berriolo-Riedinger A, Humbert O, Toubreau M, et al. In newly diagnosed diffuse large B-cell lymphoma, determination of bone marrow involvement with 18F-FDG PET/CT provides better diagnostic performance and prognostic stratification than does biopsy. *J Nucl Med*. 2013;54:1244-50.
- 258 Ngeow JY, Quek RH, Ng DC, Hee SW, Tao M, Lim LC et al. High SUV uptake on FDGPET/CT predicts for an aggressive B-cell lymphoma in a prospective study of primary FDG-PET/CT staging in lymphoma. *Ann Oncol*. 2009;20(9):1543-7.
- 259 Mittal BR, Manohar K, Malhotra P, Das R, Kashyap R, Bhattacharya A et al. Can fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography avoid negative iliac crest biopsies in evaluation of marrow involvement by lymphoma at time of initial staging? *Leuk Lymphoma*. 2011;52(11):2111-6.

- 260 Khan AB, Barrington SF, Mikhaeel NG, Hunt AA, Cameron L, Morris T et al. PET-CT staging of DLBCL accurately identifies and provides new insight into the clinical significance of bone marrow involvement. *Blood*. 2013;122(1):61-7.
- 261 Salaun PY, Gastinne T, Bodet-Milin C, Campion L, Cambefort P, Moreau A et al. Analysis of 18F-FDG PET diffuse bone marrow uptake and splenic uptake in staging of Hodgkin's lymphoma: a reflection of disease infiltration or just inflammation? *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2009;36(11):1813-21.
- 262 Pakos EE, Fotopoulos AD, Ioannidis JP. 18F-FDG PET for evaluation of bone marrow infiltration in staging of lymphoma: a metaanalysis. *J Nucl Med*. 2005;46(6):958-63.
- 263 Paone G, Itti E, Haioun C, Gaulard P, Dupuis J, Lin C, et al. Bone marrow involvement in diffuse large B-cell lymphoma: correlation between FDG-PET uptake and type of cellular infiltrate. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2009;36(5):745-50.
- 264 Ghesquières H, Berger F, Felman P, Callet-Bauchu E, Bryon PA, Traverse-Glehen A, et al. Clinicopathologic characteristics and outcome of diffuse large B-cell lymphomas presenting with an associated low-grade component at diagnosis. *J Clin Oncol*. 2006;24(33):5234-41.
- 265 Cheng G, Chen W, Chamroonrat W, Torigian DA, Zhuang H, Alavi A. Biopsy versus FDG PET/CT in the initial evaluation of bone marrow involvement in pediatric lymphoma patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2011;38(8):1469-76.
- 266 Richardson SE, Sudak J, Warbey V, Ramsay A, McNamara CJ. Routine bone marrow biopsy is not necessary in the staging of patients with classical Hodgkin lymphoma in the 18F-fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography era. *Leuk Lymphoma*. 2012;53(3):381-5.
- 267 Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, Schwartz LH, Zucca E, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and Non-Hodgkin Lymphoma: The Lugano Classification. *J Clin Oncol*. 2014;32(27):3059-68.
- 268 Gospodarowicz MK, Ferry JA, Cavalli F. Unique aspects of primary extranodal lymphomas. In: Mauch PM, Armitage JO, Coiffier B, Dalla-Favera R, Harris NL, editors. *Non-Hodgkin's lymphomas*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004. p. 685-707.
- 269 Gorg C, Weide R, Schwerk WB. Malignant splenic lymphoma: sonographic patterns, diagnosis and follow-up. *Clin Radiol*. 1997;52(7):535-40.
- 270 Moog F, Bangerter M, Diederichs CG, Guhlmann A, Merkle E, Frickhofen N, et al. Extranodal malignant lymphoma: detection with FDG PET versus CT. *Radiology*. 1998;206(2):475-81.
- 271 Picardi M, Soricelli A, Grimaldi F, Nicolai E, Gallamini A, Pane F. Fused FDG-PET/contrast-enhanced CT detects occult subdiaphragmatic involvement of Hodgkin's lymphoma thereby identifying patients requiring six cycles of anthracycline-containing chemotherapy and consolidation radiation of spleen. *Ann Oncol*. 2011;22(3):671-80.

- 272 Barrington SF, Mikhaeel NG, Kostakoglu L, Meignan M, Hutchings M, Müller SP, et al. Role of Imaging in the Staging and Response Assessment of Lymphoma: Consensus of the International Conference on Malignant Lymphomas Imaging Working Group. *J Clin Oncol*. 2014;32(27):3048-58.
- 273 Lopci E, Burnelli R, Ambrosini V, Nanni C, Castellucci P, Biassoni L, et al. (18)F-FDG PET in pediatric lymphomas: a comparison with conventional imaging. *Cancer Biother Radiopharm*. 2008;23(6):681-9.
- 274 Specht L, Yahalom J, Illidge T, Berthelsen AK, Constone LS, Eich HT, et al. Modern radiation therapy for Hodgkin lymphoma: field and dose guidelines from the International Lymphoma Radiation Oncology Group (ILROG). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2014;89(4):854-62.
- 275 Girinsky T, Ghalibafian M, Bonniaud G, Bayla A, Magne N, Ferreira I et al. Is FDG-PET scan in patients with early stage Hodgkin lymphoma of any value in the implementation of the involved-node radiotherapy concept and dose painting? *Radiother and Oncol*. 2007;85(2):178-86.
- 276 Meignan M, Itti E, Bardet S, Lumbroso J, Edeline V, Olivier P, et al. Development and application of a realtime on-line blinded independent central review of interim PET scans to determine treatment allocation in lymphoma trials. *J Clin Oncol*. 2009;27(16):2739-41.
- 277 Quarles van Ufford HM, van Tinteren H, Stroobants SG, Riphagen II, Hoekstra OS. Added value of baseline 18F-FDG uptake in serial 18F-FDG PET for evaluation of response of solid extracerebral tumors to systemic cytotoxic neoadjuvant treatment: a meta-analysis. *J Nucl Med*. 2010;51(10):1507-16.
- 278 Barrington SF, MacKewn JE, Schleyer P, Marsden PK, Mikhaeel NG, Qian W, et al. Establishment of a UK-wide network to facilitate the acquisition of quality assured FDG-PET data for clinical trials in lymphoma. *Ann Oncol*. 2011;22(3):739-45.
- 279 Elstrom R, Leonard JP, Coleman M, Brown, RK. Combined PET and low-dose, non-contrast CT scanning obviates the need for additional diagnostic contrast-enhanced CT scans in patients undergoing staging or restaging for lymphoma. *Ann of Oncol*. 2008;19(10):1770-3.
- 280 Gollub MJ, Hong R, Sarasohn DM, Akhurst T. Limitations of CT during PET/CT. *J Nucl Med*. 2007; 48(10):1583-91.
- 281 Pinilla I, Gomez-Leon N, Del Campo-Del Val L, Hernandez-Maraver D, Rodriguez-Vigil B, Jover-Diaz R et al. Diagnostic value of CT, PET and combined PET/CT performed with low-dose unenhanced CT and full-dose enhanced CT in the initial staging of lymphoma. *Q J Nucl Med Mol Imaging*. 2011;55(5):567-75.
- 282 Rodríguez-Vigil B, Gómez-León N, Pinilla I, Hernández-Mareva D, Coya J, Martín-Curto L, et al. PET/CT in lymphoma: prospective study of enhanced full-dose PET/CT versus unenhanced low-dose PET/CT. *J Nucl Med*. 2006;47(10):1643-8.

- 283 Ouvrier MJ, Diologent B, Edet-Sanson A, Callonnec F, Hitzel A, Pesquet AS, et al. Influence of PET/CT on radiologists and contrast-enhanced CT on nuclear medicine physicians in patients with lymphoma. *Q J Nucl Med Mol.* 2011;55(3):324-33.
- 284 Kelly KM, Hutchinson RJ, Sposto R, Weiner MA, Lones MA, Perkins SL, et al. Feasibility of upfront dose-intensive chemotherapy in children with advanced-stage Hodgkin's lymphoma: preliminary results from the Children's Cancer Group Study CCG-59704. *Ann Oncol.* 2002;13 Suppl 1:107-11.
- 285 Jerusalem G, Hustinx R, Beguin Y, Fillet G. Evaluation of therapy for lymphoma. *Semin Nucl Med.* 2005;35(3):186-96.
- 286 Juweid ME, Wiseman GA, Vose JM, Ritchie JM, Menda Y, Wooldriedge JE, et al. Response assessment of aggressive non-Hodgkin's lymphoma by integrated International Workshop Criteria and fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *J Clin Oncol.* 2005;23(21):4652-61.
- 287 Spaepen K, Stroobants S, Dupont P, Vandenberghe P, Thomas J, de Groot T, et al. Early re-staging positron emission tomography with 18F-fluorodeoxyglucose predicts outcome in patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol.* 2002;13(9):1356-63.
- 288 Haioun C, Itti E, Rahmouni A, Brice P, Rain J-D, Belhadj K, et al. 18F-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography (FDG-PET) in aggressive lymphoma: an early prognostic tool for predicting patient outcome. *Blood.* 2005;106(4):1376-81.
- 289 Mikhaeel NG, Hutchings M, Fields P, O'Doherty MJO, Timothy AR. FDG-PET after two to three cycles of chemotherapy predicts progression-free and overall survival in high-grade non-Hodgkin lymphoma. *Ann Oncol.* 2005;16(9):1514-23.
- 290 Terasawa T, Lau J, Bardet S, Couturier O, Hotta T, Hutchings M, et al. Fluorine-18-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography for Interim Response Assessment of Advanced-Stage Hodgkin's Lymphoma and Diffuse Large B-Cell Lymphoma: A Systematic Review. *J Clin Oncol.* 2009;27(11):1906-14.
- 291 Furth C, Amthauer H, Hautzel H, Steffen IG, Ruf J, Schiefer J, et al. Evaluation of interim PET response criteria in paediatric Hodgkin's lymphoma—results for dedicated assessment criteria in a blinded dual-centre read. *Ann Oncol.* 2011;22(5):1198-203.
- 292 Furth C, Meseck RM, Steffen IG, Schoenberger S, Denecke T, Henze G, et al. SUV-Measurements and Patient-Specific Corrections in Pediatric Hodgkin-Lymphoma: Is There a Benefit for PPV in Early Response Assessment by FDG-PET? *Pediatr Blood Cancer.* 2012;59(3):475-80.
- 293 Furth C, Erdrich AS, Steffen IG, Ruf J, Stiebler M, Kahraman D, et al. Interim PET response criteria in paediatric non-Hodgkin's lymphoma. Results from a retrospective multicenter reading. *Nuklearmedizin.* 2013;52(4):148-56.

- 294 Furth C, Steffen IG, Erdrich AS, Hundsdoerfer P, Ruf J, Henze G, et al. Explorative analyses on the value of interim PET for prediction of response in pediatric and adolescent non-Hodgkin lymphoma patients. *EJNMMI Research*. 2013;3(1):71. DOI:10.1186/2191-219X-3-71.
- 295 Hueltenschmidt B, Sautter-Bihl ML, Lang O, Maul FD, Fischer J, Mergenthaler HG, et al. Whole body positron emission tomography in the treatment of Hodgkin disease. *Cancer*. 2001;91(2):302-10.
- 296 Spaepen K, Stroobants S, Dupont P, Van Steenweghen S, Thomas J, Vandenberghe P, et al. Prognostic value of positron emission tomography (PET) with fluorine-18 fluorodeoxyglucose ([18F]FDG) after first-line chemotherapy in non-Hodgkin's lymphoma: is [18F]FDG-PET a valid alternative to conventional diagnostic methods? *J Clin Oncol*. 2001;19(2):414-9.
- 297 Terasawa T, Nihashi T, Hotta T, Nagai H. 18F-FDG PET for posttherapy assessment of Hodgkin's disease and aggressive Non-Hodgkin's lymphoma: a systematic review. *J Nucl Med*. 2008;49(1):13-21.
- 298 Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, Gascoyne RD, Specht L, Horning SJ, et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol*. 2007;25(5):579-86.
- 299 Cerci JJ, Trindade E, Pracchia LF, Pitella FA, Linardi CC, Soares J, et al. Cost effectiveness of positron emission tomography in patients with Hodgkin's lymphoma in unconfirmed complete remission or partial remission after first-line therapy. *J Clin Oncol*. 2010;28:1415-21.
- 300 Barnes JA, LaCasce AS, Zukotynski K, Israel D, Feng Y, Neuberg D, et al. End-of-treatment but not interim PET scan predicts outcome in nonbulky limited-stage Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol*. 2011;22(4):910-5.
- 301 Micallef IN, Maurer MJ, Wiseman GA, Nikcevich DA, Kurtin PJ, Cannon MW, et al. Epratuzumab with rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone chemotherapy in patients with previously untreated diffuse large B-cell lymphoma. *Blood*. 2011;118(15):4053-61.
- 302 Pregno P, Chiappella A, Bello M, Botto B, Ferrero S, Franceschetti S, et al. Interim 18-FDG-PET/CT failed to predict the outcome in diffuse large B-cell lymphoma patients treated at the diagnosis with rituximab-CHOP. *Blood*. 2012;119(9):2066-73.
- 303 de Wit M, Bumann D, Beyer W, Herbst K, Clausen M, Hossfeld DK et al. Whole-body positron emission tomography (PET) for diagnosis of residual mass in patients with lymphoma. *Ann Oncol*. 1997;8 Suppl 1:57-60.
- 304 Moody R, Shulkin B, Yanik G, Hutchinson R, Castle V. FDG-PET imaging in pediatric lymphomas. Program and abstracts of the Society of Nuclear Medicine 48th Annual Meeting; June 23-27, 2001; Toronto, Ontario, Canada. *J Nucl Med*. 2001;42(suppl):39p. Abstract 143.

- 305 Keresztes K, Lengyel Z, Devenyi K, Vadasz G, Miltenyi Z, Illes A. Mediastinal bulky tumor in Hodgkin's disease and prognostic value of positron emission tomography in the evaluation of post treatment residual masses. *Acta Haematol.* 2004;112(4):194-9.
- 306 International Commission on Radiation Protection. ICRP Report 80: Radiation dose to patients from radiopharmaceuticals. New York ICRP, 1998:49-110.
- 307 Fahey FH, Palmer MR, Strauss KJ, Zimmerman RE, Badawi RD, Treves ST. Dosimetry and adequacy of CT-based attenuation correction for pediatric PET: phantom study. *Radiology.* 2007;243(1):96-104.
- 308 Vogel WV, Oyen WJ, Barentsz JO, Kaanders JH, Corstens FH. PET/CT: panacea, redundancy, or something in between? *J Nucl Med.* 2004;45 Suppl 1:15S-24S.
- 309 Hany TF, Steinert HC, Goerres GW, Buck A, von Schulthess GK. PET diagnostic accuracy: improvement with in-line PET-CT system: initial results. *Radiology.* 2002;225(2):575-81.
- 310 International Commission on Radiological Protection. Radiation Dose to Patients from Radiopharmaceuticals (Addendum to ICRP Publication 53): ICRP Publication 80. New York, NY: Pergamon Press; 1999.
- 311 Mettler FA, Huda W, Yoshizumi TT, Mahesh M. Effective doses in radiology and diagnostic nuclear medicine: a catalog. *Radiology.* 2008;248(1):254-63.
- 312 Chawla SC, Federman N, Zhang D, Nagata K, Nuthakki S, McNitt-Gray M et al. Estimated cumulative radiation dose from PET/CT in children with malignancies: a 5-year retrospective review. *Pediatr Radiol.* 2010;40(5):681-6.
- 313 Alessio AM, Kinahan PE, Manchanda V, Ghioni V, Aldape L, Parisi MT et al. Weight-based, low-dose pediatric whole-body PET/CT protocols. *J Nucl Med.* 2009;50(10):1570-7.
- 314 Bar-Sever Z, Keidar Z, Ben-Barak A, Bar-Shalom R, Postovsky S, Guralnik L, et al. The incremental value of 18F-FDG PET/CT in paediatric malignancies. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2007;34(5):630-7.
- 315 Hoskin PJ, Díez P, Williams M, Lucraft H, Bayne M; Participants of the Lymphoma Radiotherapy Group. Recommendations for the use of radiotherapy in nodal lymphoma. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2013;25(1):49-58.
- 316 Vriens D, Visser EP, de Geus-Oei LF, Oyen WJG. Methodological considerations in quantification of oncological FDG PET studies. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2010;37(7):1408-25.
- 317 Berthelsen AK, Holm S, Loft A, Klausen TL, Andersen F, Højgaard L. PET/CT with intravenous contrast can be used for PET attenuation correction in cancer patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2005;32(10):1167-75.



- 318 National Council on Radiation Protection and Measurements. Ionizing radiation exposure of the population of the United States: 2006. NCRP Report N°. 160. Bethesda, Md: National Council on Radiation Protection and Measurements, 2009.
- 319 Sources and Effects of Ionizing Radiation: UNSCEAR 2008 Report. Volume I: Sources—Report to the General Assembly Scientific Annexes A, B. New York, NY: United Nations; 2010.
- 320 Mettler FA, Bhargavan M, Faulkner K, Gilley DB, Gray JE, Ibbott GS et al. Radiologic and nuclear medicine studies in the United States and worldwide: frequency, radiation dose, and comparison with other radiation sources—1950–2007. *Radiology*. 2009;253(2):520-31.
- 321 National Council on Radiation Protection and Measurements. Ionizing radiation exposure of the population of the United States. NCRP report N°. 93. Bethesda, Md: National Council on Radiation Protection and Measurements, 1987.
- 322 National Council on Radiation Protection and Measurements. Ionizing radiation exposure of the population of the United States: 2006. NCRP report N° 160. Bethesda, Md: National Council on Radiation Protection and Measurements, 2009.
- 323 Compressed mortality: 1999–2007. CDC WONDER Web site. Available at: <http://wonder.cdc.gov/cmfi-icd10.html>. Accessed May 26, 2011.
- 324 Xu G, Eckerman KF, eds. Handbook of Anatomical Models for Radiation Dosimetry. Boca Raton, FL: CRC Press, 2009.
- 325 Whalen S, Lee C, Williams J, Bolch WE. Anthropomorphic approaches and their uncertainties to assigning computational phantoms to individual patients in pediatric dosimetry studies. *Phys Med Biol*. 2008;53:453-71.
- 326 Donnelly LF, Emery KH, Brody AS, Laor T, Gylys-Morin VM, Anton CG, et al. Minimizing radiation dose for pediatric body applications of single-detector helical CT: strategies at a large children's hospital. *AJR Am Roentgenol*. 2001;176:303-6.
- 327 Frush DP. Radiation, CT, and children: the simple answer is. . .it's complicated. *Radiology*. 2009;252:4-6.
- 328 Brenner DJ, Ellison CD, Hall EJ, Berdon WE. Estimated risks of radiation induced fatal cancer from pediatric CT. *AJR Am J Roentgenol*. 2001;176:289-96.
- 329 Brody AS, Frush DP, Huda W, Brent RL. Radiation risk to children from computed tomography. *Pediatrics*. 2007;120(3):677-82.
- 330 Robbins E. Radiation risks from imaging studies in children with cancer. *Pediatr Blood Cancer*. 2008;51(4):453-7.
- 331 Fahey FH, Treves ST, Adelstein SJ. Minimizing and Communicating Radiation Risk in Pediatric Nuclear Medicine. *J Nucl Med*. 2011; 52(8):1240-51.



- 332 Link MP, Shuster JJ, Donaldson SS, Berard CW, Murphy SB. Treatment of children and young adults with early-stage non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 1997;337:1259-66.
- 333 Papajík T, Mysliveček M, Sedová Z, Buriánková E, Procházka V, Koranda P, et al. Standardised uptake value of 18F-FDG on staging PET/CT in newly diagnosed patients with different subtypes of non-Hodgkin's lymphoma. *Eur J Haematol*. 2011;86(1):32-7.
- 334 Chihara D, Oki Y, Onoda H, Taji H, Yamamoto K, Tamaki T, et al. High maximum standard uptake value (SUVmax) on PET scan is associated with shorter survival in patients with diffuse large B cell lymphoma. *Int J Hematol*. 2011;93(4):502-8.
- 335 Miyazaki Y, Nawa Y, Miyagawa M, Kohashi S, Nakase K, Yasukawa M, et al. Maximum standard uptake value of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography is a prognostic factor for progression-free survival of newly diagnosed patients with diffuse large B cell lymphoma. *Ann Hematol*. 2013;92(2):239-44.
- 336 Domenech AC, Pérez-Gómez B, Aragonés N, Pollán M, López-Abente G. La situación del cáncer en España, 1975-2006. Junio 2009. Madrid: Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Ministerio de Ciencia e Innovación.; 2009 p. 15-57.
- 337 A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma: The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. *N Engl J Med*. 1993;329(14):987-94. DOI: 10.1056/NEJM199309303291402.
- 338 Cerci JJ, Pracchia LF, Linardi CC, Pitella FA, Delbeke D, Izaki M, et al. 18F-FDG PET after 2 cycles of ABVD predicts event-free survival in early and advanced Hodgkin lymphoma. *J Nucl Med*. 2010;51(9):1337-43.
- 339 Miller TP. The limits of limited stage lymphoma. *J Clin Oncol*. 2004;22(15):2982-4.
- 340 Coiffier B, Lepage E, Briere J, Herbrecht R, Tilly H, Bouabdallah R et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 2002;346(4):235-42.
- 341 Yan J, Zhao B, Wang L, Zelenetz A, Schwartz LH. Marker-controlled watershed for lymphoma segmentation in sequential CT images. *Med Phys*. 2006;33(7):2452-60.
- 342 Kim TM, Paeng JC, Chun IK, Keam B, Jeon YK, Lee SH et al. Total lesion glycolysis in positron emission tomography is a better predictor of outcome than the International Prognostic Index for patients with diffuse large B cell lymphoma. *Cancer*. 2013;119(6):1195-202.
- 343 Sasanelli M, Meignan M, Haioun C, Berriolo-Riedinger A, Casasnovas R-O, Biggi A, et al. Pretherapy metabolic tumour volume is an independent predictor of outcome in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2014;41(11):2017-22.

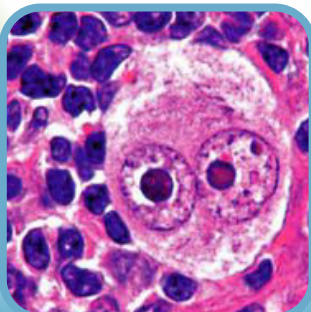
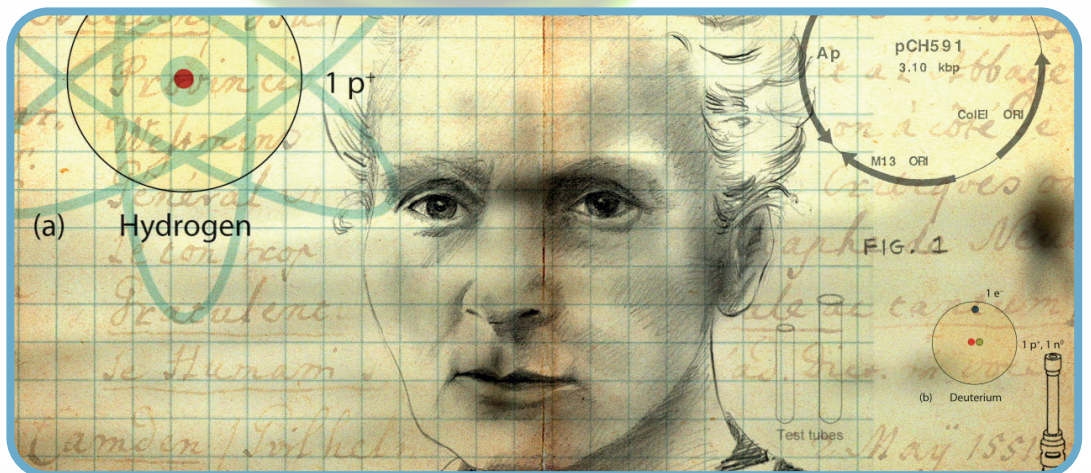
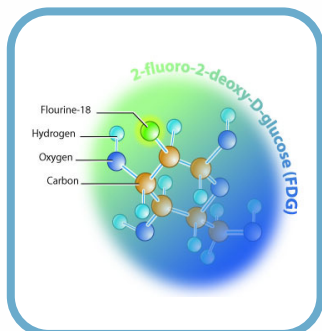
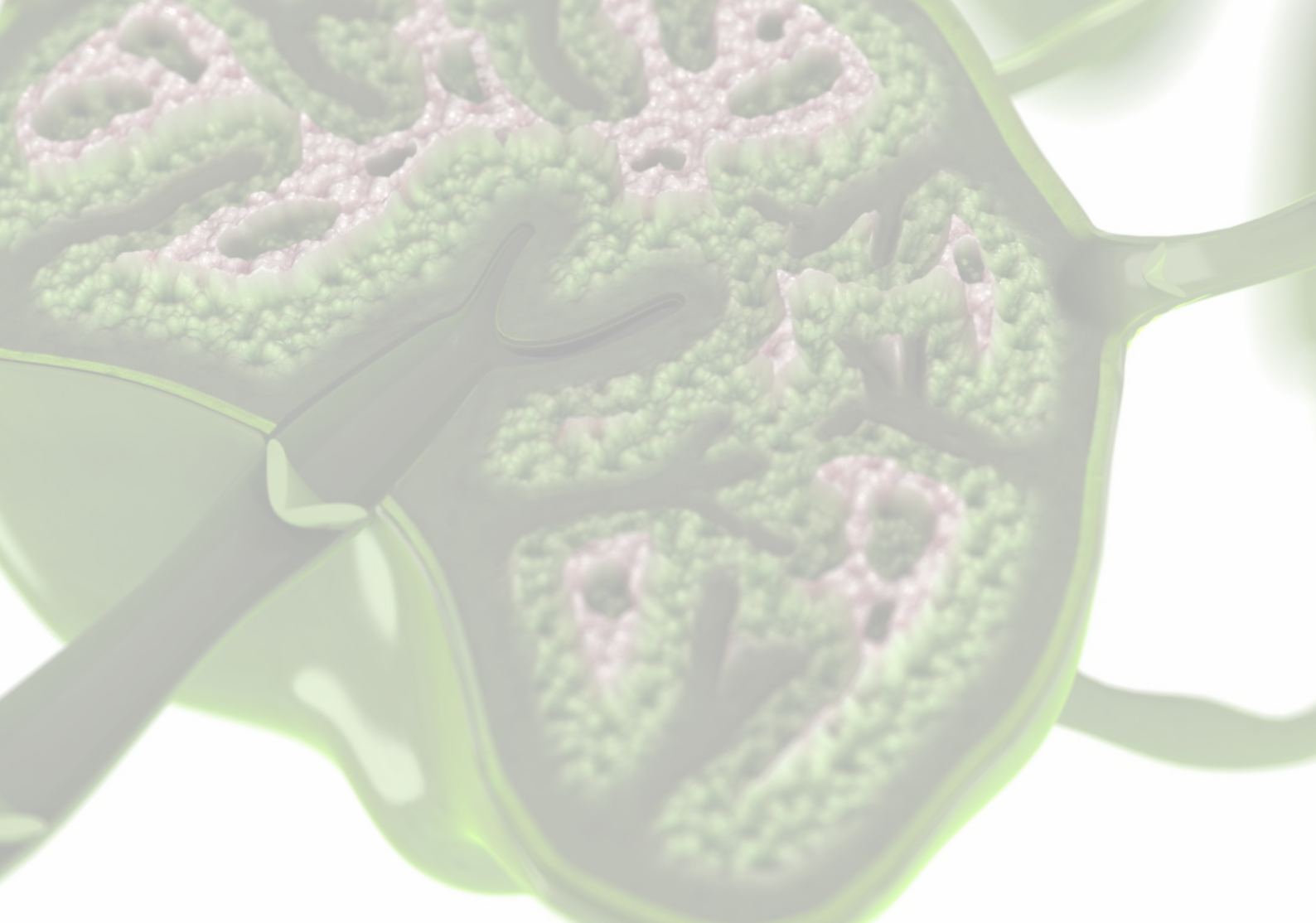
- 344 Kanoun S, Rossi C, Berriolo-Riedinger A, Dygai-Cochet I, Cochet A, Humbert O, et al. Baseline metabolic tumour volume is an independent prognostic factor in Hodgkin lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2014;41(9):1735-43.
- 345 Hutchings M, Loft A, Hansen M, Pederson LM, Buhl T, Jurlander J, et al. FDG-PET after two cycles of chemotherapy predicts treatment failure and progression-free survival in Hodgkin Lymphoma. *Blood*. 2006;107(1):52-9.
- 346 Eichenauer DA, Engert A, Dreyling M. ESMO Guidelines Working Group. Hodgkin's lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2011;22 (6):vi55-vi58.
- 347 Gallamini A, Hutchings M, Rigacci L, Specht L, Merli F, Hansen M, et al. Early interim 2-[18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography is prognostically superior to international prognostic score in advanced-stage Hodgkin's lymphoma: a report from a joint Italian-Danish study. *J Clin Oncol*. 2007;25(24):3746-52.
- 348 Markova J, Kahraman D, Kobe C, Skopalova M, Mocikova H, Klaskova K, et al. Role of [18F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography in early and late therapy assessment of patients with advanced Hodgkin lymphoma treated with bleomycin, etoposide, adriamycin, cyclophosphamide, vincristine, procarbazine and prednisone. *Leuk Lymphoma*. 2012;53(1):64-70.
- 349 Radford J, Barrington S, Counsell N, Pettengell R, Johnson P, Wimperis J, et al. Involved field radiotherapy versus no further treatment in patients with clinical stages IA and IIA Hodgkin lymphoma and a 'negative' PET scan after 3 cycles ABVD. Results of the UK NCRI RAPID trial. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*. 2012;120:547 [abstrac].
- 350 Le Roux PY, Gastinne T, Le Gouill S, Nowak E, Bodet-Milin C, Querellou S, et al. Prognostic value of interim FDG PET/CT in Hodgkin's lymphoma patients treated with interim response-adapted strategy: Comparison of International Harmonization Project (IHP), Gallamini and London criteria. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2011;38:1064-71.
- 351 Fuertes S, Setoain X, Lopez-Guillermo A, Carrasco JL, Rodríguez S, Rovira J, et al: Interim FDG PET/CT as a prognostic factor in diffuse large B-cell lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2013;40(4):496-504.
- 352 Martelli M, Ceriani L, Zucca E, Zinzani PL, Ferreri AJ, Vitolo U, et al. [18F]Fluorodeoxyglucose positron emission tomography predicts survival after chemoimmunotherapy for primary mediastinal large B-cell lymphoma: Results of the International Extranodal Lymphoma Study Group IELSG-26 Study. *J Clin Oncol*. 2014;32(17):1769-75.
- 353 Barrington SF, Qian W, Somer EJ, Franceschetto A, Bagni B, Brun E, et al. Concordance between four European centres of PET reporting criteria designed for use in multicentre trials in Hodgkin lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2010;37:1824-33.

- 354** Andre MP, Reman O, Federico M, Girinski T, Brice P, Brusamolino E, et al. Interim analysis of the randomized EORTC/LYSA/FIL intergroup H10 trial on early PET-scan driven treatment adaptation in stage I/II Hodgkin lymphoma. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*. 2012;120:549 [abstrac].
- 355** Hagberg H, Gisselbrecht C; CORAL study group. Randomised phase III study of R-ICE versus R-DHAP in relapsed patients with CD20 diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) followed by high-dose therapy and a second randomisation to maintenance treatment with rituximab or not: An update of the CORAL study. *Ann Oncol*. 2006;17 Suppl 4:iv31-iv32.
- 356** Cashen AF, Dehdashti F, Luo J, Homb A, Siegel BA, Bartlett NL. (18)F-FDG PET/CT for early response assessment in diffuse large B-cell lymphoma: poor predictive value of international harmonization project interpretation. *J Nucl Med*. 2011;52(3):386-92.
- 357** Yang DH, Min JJ, Song HC, Jeong YY, Chung WK, Bae SY, et al. Prognostic significance of interim (18)F-FDG PET/CT after three or four cycles of R-CHOP chemotherapy in the treatment of diffuse large B-cell lymphoma. *Eur J Cancer*. 2011;47(9):1312-8.
- 358** Yoo C, Lee DH, Kim JE, Jo J, Yoon DH, Sohn BS, et al. Limited role of interim PET/CT in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with RCHOP. *Ann Hematol*. 2011;90(7):797-802.
- 359** Zinzani PL, Gandolfi L, Broccoli A, Argnani L, Fanti S, Pellegrini C, et al. Midtreatment 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in aggressive non-Hodgkin lymphoma. *Cancer*. 2011(5);117:1010-8.
- 360** Safar V, Dupuis J, Itti E, Jardin F, Fruchart C, Bardet S, et al. Interim [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography scan in diffuse large B-cell lymphoma treated with anthracycline- based chemotherapy plus rituximab. *J Clin Oncol*. 2012;30(2):184-90.
- 361** Zinzani PL, Rigacci L, Stefoni V, Broccoli A, Puccini B, Castagnoli A, et al. Early interim 18F-FDG PET in Hodgkin's lymphoma: Evaluation on 304 patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2012;39(1):4-12.
- 362** Itti E, Meignan M, Berriolo-Riedinger A, Biggi A, Cashen AF, Véra P et al. An international confirmatory study of the prognostic value of early PET/CT in diffuse large B-cell lymphoma: Comparison between Deauville criteria and  $\Delta$ SUVmax. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2013;40(9):1312-20.
- 363** Sehn LH, Donaldson J, Chhanabhai M, Fitzgerald C, Gill K, Klasa R, et al. Introduction of combined CHOP plus rituximab therapy dramatically improved outcome of diffuse large B-cell lymphoma in British Columbia. *J Clin Oncol*. 2005;23(22):5027-33.
- 364** Lin C, Itti E, Haioun C, Petegnief Y, Luciani A, Dupuis J, et al. Early 18F-FDG PET for prediction of prognosis in patients with diffuse large B-cell lymphoma: SUV-based assessment versus visual analysis. *J Nucl Med*. 2007;48(10):1626-32.

- 365 Itti E, Lin C, Dupuis J, Paone G, Capacchione D, Rahmouni A, et al. Prognostic value of interim (18) F-FDG PET in patients with diffuse large B-cell lymphoma: SUV-based assessment at 4 cycles of chemotherapy. *J Nucl Med*. 2009;50(4):527-33.
- 366 Casasnovas RO, Meignan M, Berriolo-Riedinger A, Bardet S, Julian A, Thieblemont C, et al. SUVmax reduction improves early prognosis value of interim positron emission tomography scans in diffuse large B-cell lymphoma. *Blood*. 2011;118(1):37-43.
- 367 Duhrsen U, Huttman A, Jockel KH, Muller S. Positron emission tomography guided therapy of aggressive non-Hodgkin lymphomas - the PETAL trial. *Leuk Lymphoma*. 2009;50(11):1757-60.
- 368 Yang DH, Ahn JS, Byun BH, Min JJ, Kweon SS, ChaeYS, et al. Interim PET/CTbased prognostic model for the treatment of diffuse large B cell lymphoma in the post-rituximab era. *Ann Hematol*. 2013;92(4):471-9.
- 369 Nols N, Mounier N, Bouazza S, Lhommel R, Costantini S, Vander Borcht T et al. Quantitative and qualitative analysis of metabolic response at interim PET-scan combined with International Prognostic Index is highly predictive of outcome in diffuse large B-cell lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2014;55(4):773-80.
- 370 Boellaard R. Need for standardization of 18FFDG PET/CT for treatment response assessments. *J Nucl Med*. 2011; 52 Suppl 2:93S-100S.
- 371 Wahl RL, Jacene H, Kasamon Y, Lodge MA. From RECIST to PERCIST: Evolving considerations for PET response criteria in solid tumors. *J Nucl Med*. 2009; 50 Suppl 1:122S-50S.
- 372 Song MK, Chung JS, Shin HJ, Lee SM, Lee SE, Lee HS, et al. Clinical significance of metabolic tumor volume by PET/CT in stages II and III of diffuse large B cell lymphoma without extranodal site involvement. *Ann Hematol*. 2012;91(5):697-703.
- 373 UK Clinical Research Network: Blinded evaluation of prognostic value of FDG-PET after 2 cycles of chemotherapy in diffuse large B-cell non-Hodgkin's lymphoma: Update 09/12. [http://public.ukcrn.org.uk/search/StudyDetail.aspx?StudyID\\_1760](http://public.ukcrn.org.uk/search/StudyDetail.aspx?StudyID_1760).
- 374 Cheson BD. Role of functional imaging in the management of lymphoma. *J Clin Oncol*. 2011;29(14):1844-54.
- 375 Strobel K, Schaefer NG, Renner C, Veit-Haibach P, Husarik D, Koma AY, et al. Cost-effective therapy remission assessment in lymphoma patients using 2-[fluorine-18] fluoro-2-deoxy-D-glucose-positron emission tomography/computed tomography: is an end of treatment exam necessary in all patients? *Ann Oncol*. 2007;18(4):658-64.
- 376 Filippi AR, Botticella A, Bellò M, Botto B, Castiglione A, Gavarotti P, et al. Interim positron emission tomography and clinical outcome in patients with early stage Hodgkin lymphoma treated with combined modality therapy. *Leuk Lymphoma*. 2013;54(6):1183-7.

- 377** Engert A, Haverkamp H, Kobe C, Markova J, Renner C, Ho A, et al. Reduced-intensity chemotherapy and PET-guided radiotherapy in patients with advanced stage Hodgkin's lymphoma (HD15 trial): a randomised, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet*. 2012;379(9828):1791-9.
- 378** Borchmann P, Haverkamp H, Diehl V, Cerny T, Markova J, Ho AD, et al. Eight cycles of escalated-dose BEACOPP compared with four cycles of escalated-dose BEACOPP followed by four cycles of baseline-dose BEACOPP with or without radiotherapy in patients with advanced-stage hodgkin's lymphoma: final analysis of the HD12 trial of the German Hodgkin Study Group. *J Clin Oncol*. 2011;29(32):4234-42.
- 379** Zijlstra JM, Lindauer-van der Werf G, Hoekstra OS, Hooft L, Riphagen II, Huijgens PC. F-18-fluoro-deoxyglucose positron emission tomography for post-treatment evaluation of malignant lymphoma: A systematic review. *Haematologica*. 2006;91(4):522-9.
- 380** Magagnoli M, Marzo K, Balzarotti M, Rodari M, Mazza R, Giordano L, et al. Dimension of residual CT scan mass in Hodgkin's lymphoma (HL) is a negative prognostic factor in patients with PET negative after chemo +/- radiotherapy. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*. 2011;118:93 [abstr].
- 381** Dabaja BS, Phan J, Mawlawi O, Medeiros LJ, Etzel C, Liang FW, et al. Clinical implications of positron emission tomographynegative residual computed tomography masses after chemotherapy for diffuse large B-cell lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2013;54(12):2631-8.
- 382** Lopci E, Burnelli R, Guerra L, Cistaro A, Piccardo A, Zucchetta P, et al. Postchemotherapy PET evaluation correlates with patient outcome in paediatric Hodgkin's disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2011;38(9):1620-7.
- 383** Reinhardt MJ, Herkel C, Altehoefer C, Finke J, Moser E. Computed tomography and 18F-FDG positron emission tomography for therapy control of Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphoma patients: when do we really need FDG-PET? *Ann Oncol*. 2005;16(9):1524-9.





15 de febrero

Día Mundial Contra el  
cáncer infantil